

Hovedoppgave i farmakologi

Bruk av benzodiazepiner hos alderspsykiatriske pasienter

Ida Moen



**Avdeling for farmasøytisk biovitenskap
Farmasøytisk institutt**

**Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet
Universitetet i Oslo**

Høsten 2006

Forord

Denne hovedfagsoppgaven i farmasi er utført ved Diakonhjemmet sykehus, alderspsykiatrisk avdeling, Søndre Borgen i perioden desember 2005 til november 2006. Oppgaven er innenfor fagretningen farmakologi, og intern veileder ved Farmasøytisk institutt har vært Hege Christensen.

Først vil jeg rette en stor takk til mine to eksterne veiledere ved Diakonhjemmet sykehus; Bernhard Lorentzen ved alderspsykiatrisk avdeling og Helge Refsum ved psykofarmakologisk avdeling. Jeg har satt utrolig pris på deres engasjement og kyndig veiledning underveis i prosessen med oppgaven.

Videre vil jeg få takke Kari Midtbø Kristiansen og alle de andre damene ved Søndre Borgen for god hjelp i forbindelse med oppstart av innsamling og registrering av data i studien.

Sist, men ikke minst vil jeg få takke alle involverte parter for at eksamen, på tross av diverse forhold, lot seg gjennomføre på det aktuelle tidspunkt.



Hønefoss, 01.11.2006

Ida Moen

Alderspsykiatrisk avdeling,
Søndre Borgen

Innholdsfortegnelse

Oppgaven er todelt og består først av en teoridel som danner grunnlaget for studien og deretter selve studien.

1	Sammendrag	5
1.1	Problemstilling	5
1.2	Materiale og metode	5
1.3	Resultater	5
1.4	Konklusjon	5
2	Forkortelser	6
 DEL 1 - TEORI:		
3	Definisjon	7
4	Generelt om benzodiazepiner	8
5	Historikk	10
6	Forbruksstatistikk	11
7	Internasjonal bruk av benzodiazepiner	14
8	Effekter	15
9	Administrasjonsveier	16
10	Virkningsmekanisme	17
11	Metabolisme	19
11.1	Cytokrom P-450-systemet (fase I-metabolisme)	19
11.1.1	Genotyper	20
11.1.2	Miljøfaktorer	22
11.2	UGT-systemet (fase II-metabolisme)	23
12	Farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner	24
13	Bivirkninger / uheldige effekter	26
13.1	Eldre	28
14	Forgiftningsfare / motgift	30

15	Eldre	31
15.1	Farmakokinetiske forhold	31
15.2	Farmakodynamiske forhold.....	33
 DEL 2 - STUDIE:		
16	Innledning	35
17	Materiale og metode	37
17.1	Utvalg	37
17.2	Innhenting av data	37
17.3	Registrering av data.....	38
18	Resultater	39
18.1	Forbruk	39
18.2	Dosering	44
18.3	Fordeling benzodiazepiner	46
18.4	Totalbelastning av benzodiazepiner	48
18.4.1	<i>3 eksempler på totalbelastning hos enkeltpasienter.....</i>	<i>49</i>
18.5	Diagnoser	51
19	Diskusjon.....	54
19.1	Hovedfunn	54
19.2	Forbruk av benzodiazepiner før innleggelse	54
19.3	Endring av benzodiazepinbruk i løpet av oppholdet.....	57
19.3.1	<i>Zopiklon.....</i>	<i>58</i>
19.4	Konsekvens av redusert benzodiazepinbruk hos.....	59
	alderspsykiatriske pasienter.....	59
19.4.1	<i>Fysiologiske aldersforandringer.....</i>	<i>63</i>
19.5	Grunnlag for fremtidige studier.....	65
20	Konklusjon.....	66
21	Referanseliste	67

1 Sammendrag

1.1 Problemstilling

Hensikten med studien har vært å kartlegge forbruk av benzodiazepiner hos alderspsykiatriske pasienter samt å finne ut om det er mulig å redusere bruken av disse preparatene i løpet av opphold ved alderspsykiatrisk avdeling.

1.2 Materiale og metode

Alle pasienter innlagt ved Diakonhjemmet sykehus, alderspsykiatrisk avdeling, Søndre Borgen i 2005 ble inkludert i studien. Det totale antallet pasienter var 220, hvorav 35% menn og 65% kvinner. Gjennomsnittsalderen var 77 år, med en spredning fra 52 til 96 år.

Dataprogrammet DIPS inneholder pasientenes elektroniske journaler og ble benyttet til å kartlegge medisinbruken til den enkelte pasient ved innkomst og utskrivning fra avdelingen. Innsamlede data ble registrert i statistikkprogrammet SPSS.

1.3 Resultater

Sammenlignet med befolkningen generelt var forbruket av benzodiazepiner blant alderspsykiatriske pasienter høyt og mer utbredt enn det indikasjon skulle tilsi. 60% av pasientene benyttet ett eller flere benzodiazepiner før innleggelse ved avdelingen. 55% av disse sluttet å bruke benzodiazepiner i løpet av oppholdet, samtidig som doser og antall benzodiazepiner ble redusert hos de gjenværende benzodiazepinbrukerne.

1.4 Konklusjon

Forbruket av benzodiazepiner blant alderspsykiatriske pasienter er høyt, men det er mulig å redusere forbruket i løpet av opphold ved alderspsykiatrisk avdeling. Dette er hensiktsmessig tatt i betraktning pasientenes fysiologiske aldersforandringer med påfølgende økt risiko for bivirkninger. I tillegg tilsier enkelte psykiske lidelser null-forbruk av benzodiazepiner som følge av at bivirkninger forverrer sykdomsbildet vesentlig. Imidlertid er det viktig å være klar over at riktig bruk av disse preparatene kan være nyttig hos enkelte pasienter.

2 Forkortelser

Forkortelse	Beskrivelse
<i>SSRI</i>	Selektive serotonin reopptakshemmere
<i>DDD</i>	Definerte døgn doser
<i>ATC-kodenummer</i>	Bestemt kode bestående av tall og bokstaver i Anatomisk terapeutisk kjemisk (ATC) legemiddelregister
<i>AUP</i>	Apotekenes utsalgspris
<i>BBB</i>	Blood-brain barrier = blod-hjerne barrieren
<i>CNS</i>	Central nervous system = sentralnervesystemet
<i>CYP-systemet</i>	Cytokrom P-450-systemet
<i>UGT-systemet</i>	Uridindifosfatglukuronyltransferase-systemet
<i>ICD-10</i>	International Classification of Disease, 10. utgave
<i>Vesp</i>	Vesper = om kvelden
<i>ESB / ECT</i>	Elektrostimulerende behandling / electro convulsive treatment

Del 1 - teori

3 Definisjon

Med begrepet benzodiazepin menes ett av følgende virkestoff / legemidler, sortert etter ATC-kodenummer:

Tabell 1. ATC-kodenr. N 05 B: *Anxiolytika*
ATC-kodenr. N 05 B A: *Benzodiazepinderivater*

Virkestoff	Preparatnavn	ATC-nr.
Diazepam	Stesolid®, Valium®, Vival®	N 05 B A 01
Oksazepam	Alopam®, Sobril®	N 05 B A 04
Alprazolam	Xanor®, Alprazolam®	N 05 B A 12

Tabell 2. ATC-kodenr. N 05 C: *Hypnotika og sedativa*
ATC-kodenr. N 05 C D: *Benzodiazepinderivater*
ATC-kodenr. N 05 C F: *Benzodiazepinlignende midler*

Virkestoff	Preparatnavn	ATC-nr.
Nitrazepam	Apodorm®, Mogadon®	N 05 C D 02
Flunitrazepam	Flunipam®	N 05 C D 03
Midazolam	Dormicum®, Midazolam®	N 05 C D 08
Zopiklon	Imovane®, Zopiklon®, Zopiclone®	N 05 C F 01
Zolpidem	Stilnoct®, Zolpidem®	N 05 C F 02

4 Generelt om benzodiazepiner

Benzodiazepiner er fellesbetegnelsen på en gruppe legemidler som hovedsakelig virker angstdempende og beroligende / søvnfremmende. Alle benzodiazepiner har disse effektene, men graden av hver enkelt effekt kan variere mellom dem. Legemidlene deles derfor inn i to undergrupper; anxiolytika med uttalt angstdempende effekt og hypnotika / sedativa med spesielt beroligende / søvnfremmende effekt. Felles for begge gruppene er at de også virker muskelavslappende og krampestillende. I Norge er det registrert 3 ulike benzodiazepiner av typen anxiolytika og 5 av typen hypnotika / sedativa [1]. Enkelte av benzodiazepinene inngår i flere ulike preparater som inneholder nøyaktig det samme virkestoffet, bare at produsentene og dermed preparatnavnet er ulikt, såkalte generiske preparater. Det finnes derfor totalt 17 markedsførte anxiolytika og hypnotika / sedativa som inneholder benzodiazepiner i Norge [1]. I tillegg finnes preparatet Rivotril® (klonazepam), som er et benzodiazepinderivat av typen antiepileptikum. Det totale antallet markedsførte benzodiazepiner i Norge blir dermed 18 stk. Oppgaven vil kun omhandle anxiolytiske og hypnotiske / sedative benzodiazepiner, og Rivotril® vil følgelig ikke omtales ytterligere.



Bilde 1. Benzodiazepiner av typen anxiolytika.



Bilde 2. Benzodiazepiner av typen hypnotika / sedativa.

Ut i fra strukturen kan benzodiazepinene karakteriseres som enten benzodiazepinderivater eller benzodiazepinlignende midler [1]. I gruppen anxiolytika inngår kun benzodiazepinderivater, mens blant hypnotika / sedativa finnes både benzodiazepinderivater og benzodiazepinlignende midler. I oppgaven vil begrepet benzodiazepiner omfatte begge typene, dersom ikke annet er angitt.

5 Historikk

Det første benzodiazepinet, klordiazepoxid, ble oppdaget i 1954 av en kjemiker i det farmasøytiske firmaet Hoffman-La Roche i New Jersey, USA. Anxiolytikumet kom på markedet i 1960 under navnet Librium®, og ble senere fulgt av diazepam (Valium®) og nitrazepam (Mogadon®) i henholdvis 1963 og 1965 [2, 3]. Librium® ble imidlertid avregistrert rundt 1990 grunnet liten markedsandel, mens de øvrige fremdeles er på det norske markedet.

Benzodiazepiner overtok i stor grad for barbiturater som beroligende medikamenter, fordi barbiturater ble ansett som mye kraftigere og mer vanedannende enn benzodiazepiner. I tillegg trodde man at benzodiazepiner hadde færre bivirkninger og dermed var mer ufarlige enn barbituratene.

Salget av anxiolytika økte voldsomt på 1960-tallet, mens salget av hypnotika / sedativa økte kraftig på både 1960- og 70-tallet. Benzodiazepinene som nettopp var kommet på markedet var trolig hovedårsaken til den sterke veksten. Fra slutten av 80-tallet til midten av 90-tallet avtok salget av hypnotika / sedativa betydelig, noe som trolig skyldes at en ny type antidepressiva, de såkalte SSRIene (selektive serotonin reopptakshemmere), kom på markedet i denne perioden. Det oppsto i tillegg en nedgang i salget av anxiolytika, men ikke i samme omfang som med hypnotika / sedativa [4].

I 1994 kom zopiklon på markedet som det første benzodiazepinlignende hypnotikum i Norge [5], senere fulgt av zolpidem. Disse sovemidlene har en noe annen kjemisk struktur enn de øvrige benzodiazepinene, men virkningen er den samme. Introduksjonen av de nye legemidlene førte til at forbruket av hypnotika igjen økte fra midten av 90-tallet, og i 2005 var totalforbruket tilbake på samme nivå som i 1990 [6].



Bilde 3. Imovane® og Stilnoct® med henholdvis virkestoffene zopiklon og zolpidem.

6 Forbruksstatistikk

Ut i fra definisjonen tilhører alle benzodiazepiner hovedgruppen *Nervesystemet, N*, i ATC-klassifikasjonssystemet. Felles for disse legemidlene er at de virker på nervesystemet. I 2005 var dette legemiddelgruppen som hadde størst omsetning i Norge, totalt 3,3 milliarder kroner (AUP). Ved sammenligning av antall solgte definerte døgndoser, DDD, utgjør gruppen den tredje mest solgte, med store legemiddelgrupper som virker på *Hjerte og kretsløp* og *Fordøyelsesorganer og stoffskifte* på plassene foran [6].

Tall fra Reseptregisteret viser at 285.000 personer hentet ut minst én resept på et angstdempende legemiddel i 2005. Dette indikerer at 6% av Norges befolkning brukte angstdempende legemiddel i kortere eller lengre perioder i 2005. Samme kilde viser at 367.000 personer hentet ut minst én resept på et sovemiddel i 2005, noe som indikerer at 8% av befolkningen brukte slike medikamenter én eller flere ganger i løpet av dette året [6].

Bruk av benzodiazepiner er svært utbredt blant pasienter innlagt ved psykiatriske institusjoner, og forbruket hos denne gruppen har økt de senere årene. I perioden 1991 til 2000 økte forbruket av anxiolytika og hypnotika / sedativa ved norske psykiatriske sykehus og avdelinger med 134%. Økningen skyldtes i stor grad benzodiazepiner, og da spesielt anxiolytiske benzodiazepiner (diazepam, oksazepam og alprazolam) som hadde en økning på 103%. Totalt økte forbruket av benzodiazepiner med 57% i perioden [7].

Forbruket av benzodiazepiner har også økt i befolkningen generelt de senere årene. I femårsperioden fra 2001-2005 økte forbruket av benzodiazepiner med 17%, basert på DDD/1000 innbyggere/døgn. Tallet inkluderer både benzodiazepiner av typen anxiolytika og hypnotika / sedativa. Økningen i forbruk av kun anxiolytiske benzodiazepiner utgjorde 10% i perioden, mens forbruket av hypnotiske / sedative benzodiazepiner steg med 21% i samme periode [6].

Hypnotikumet zopiklon har vært det mest brukte legemidlet blant benzodiazepinene hvert eneste år siden 2001 og fram til i dag. Forbruket økte med 48% i perioden 2001-2005, fra 20 til 30 DDD/1000 innbyggere/døgn. 1 DDD utgjør 7,5 mg zopiklon [6].

Zopiklon er ikke bare det mest brukte benzodiazepinet, men også hypnotikumet som blir mest brukt i befolkningen. I 2005 utgjorde legemidlet 70% av antall solgte doser hypnotika i Norge [6].

Tall fra Statens helsetilsyn i 2001 viste at halvparten av de beroligende midlene og sovemidlene som ble skrevet ut, var til pasienter over 65 år. Tallene indikerte videre at personer over 50 år fikk forskrevet de høyeste døgndosene [8].

Tabell 3. Endring i forbruk av anxiolytika fra 2001-2005 [6].

Benzodiazepin	Forbruk 2001*	Forbruk 2005*	Endring i forbruk
Diazepam	11,4	10,8	↓ 5%
Oksazepam	5,6	6,8	↑ 21%
Alprazolam	1,3	2,5	↑ 92%
Totalt	18,3	20,1	↑ 10%

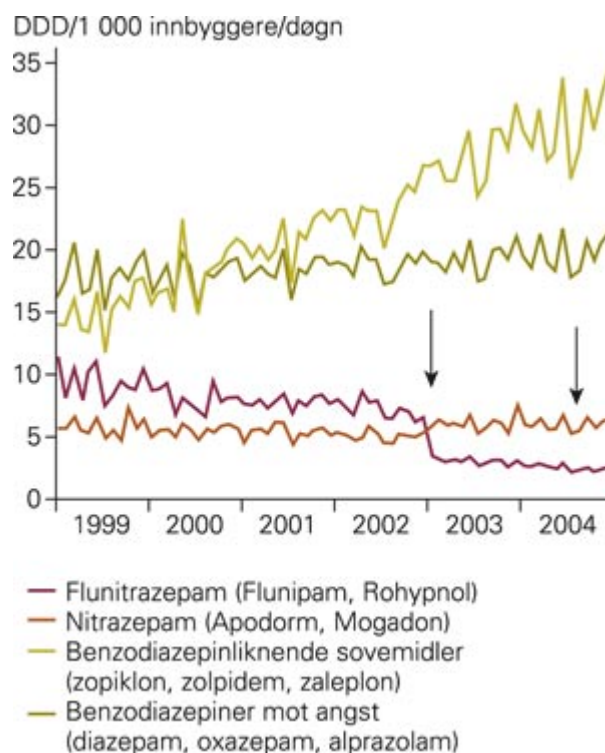
* Tall oppgitt i DDD/1000 innbyggere/døgn.

Tabell 4. Endring i forbruk av hypnotika / sedativa fra 2001-2005 [6].

Benzodiazepin	Forbruk 2001*	Forbruk 2005*	Endring i forbruk
Nitrazepam	5,3	6,0	↑ 13%
Flunitrazepam	7,7	2,3	↓ 70%
Midazolam	0,1	0,2	↑100%
Zopiklon	20,0	29,6	↑ 48%
Zolpidem	0,9	3,2	↑ 256%
Totalt	34,0	41,3	↑ 21%

* Tall oppgitt i DDD/1000 innbyggere/døgn.

Forbruket av flunitrazepam ble redusert med 70% fra 2001 til 2005 [6]. Dette gjenspeiler to viktige beslutninger som ble tatt av myndighetene og produsenten av legemidlet Rohypnol® i denne perioden. Virkestoffet i Rohypnol® var flunitrazepam, et hypnotikum av typen benzodiazepinderivat. Medikamentet ble av forskere omtalt som et preparat med spesielt personlighetsendrende og aggresjonsfremmende egenskaper. I tillegg var det et betydelig problem med illegal omsetning av legalt forskrevet Rohypnol®. Flere politikere mente derfor at myndighetene burde forby salg av legemidlet, noe som resulterte i at Statens legemiddelverk flyttet alle preparater som inneholdt flunitrazepam fra reseptgruppe B til reseptgruppe A fra 1. januar 2003. Dette medførte strengere utleveringsbestemmelser som igjen førte til en halvering av salget av flunitrazepamholdige legemidler. Forbrukstall tyder på en overgang fra bruk av flunitrazepam til zopiklon, zolpidem og nitrazepam. Som en konsekvens valgte produsenten Roche å trekke Rohypnol® fra det norske markedet 1. august 2004 grunnet lav omsetning. Tilbaketrekkingen av preparatet fra markedet førte kun til en liten endring i totalsalget av flunitrazepam, idet salget av det generiske preparatet Flunipam® økte nesten tilsvarende [9].



Figur 1. Salgstall 1999-2004 fra grossist til apotek angitt i DDD/1000 innbyggere/døgn. Pilene angir tidspunktet for endring av forskrivningsreglene for flunitrazepam (01.01.2003) og det tidspunktet Rohypnol ble trukket fra det norske markedet (01.08.2004) [9].

7 Internasjonal bruk av benzodiazepiner

Forbruket av hypnotika / sedativa var lavt i Norge i 2001 sammenlignet med øvrige land i Europa. Tall fra Statens helsetilsyn viste at ca. 7% av Norges befolkning over 20 år, ca. 300.000 personer, brukte et hypnotikum eller sedativum daglig i 2001. Tilsvarende tall i Irland og Spania var henholdsvis 25% og 18%. Også i Danmark var forbruket høyt, omtrent dobbelt så stort som i Norge [8].

Tall fra 1995-1997 over gjennomsnittlig forbruk av benzodiazepiner (både anxiolytika og hypnotika / sedativa) i de enkelte nordiske land, bekrefter den samme trenden med at forbruket av slike medikamenter er lavt i Norge sammenlignet med andre land.

Gjennomsnittlig forbruk i Norge var 33 DDD/1000 innbyggere/døgn, noe som var det laveste av alle de 5 nordiske landene. Finland og Danmark hadde det høyeste forbruket, henholdsvis 215% og 76% høyere enn Norge. Av de øvrige landene, var Sverige det landet som hadde forbruk mest likt Norge, med 15% høyere forbruk [10].

8 Effekter

Tabell 5. Effekter av benzodiazepiner [11].

Virkninger / bivirkninger av alle benzodiazepiner:

- Sedative / hypnotiske
- Anxiolytiske
- Antikonvulsive
- Muskelrelakserende
- Aggresjonsdempende
- Reduserer koordinasjon
- Gir hukommelsestap

Som tabell 5 viser, har benzodiazepiner mange ulike effekter. Graden av hver enkelt effekt varierer mellom ulike typer benzodiazepiner.

9 Administrasjonsveier

De fleste benzodiazepiner forekommer i tablettform til oral bruk, men enkelte av legemidlene foreligger som injeksjonsvæske til intravenøs injeksjon, for eksempel diazepam ved status epilepticus og midazolam ved anestesi. Diazepam finnes også som stikkpiller og rektalvæske, og benyttes i tilfeller hvor rask effekt er ønskelig og intravenøs injeksjon ikke er mulig. Benzodiazepiner absorberes generelt bra etter oralt inntak og peak plasmakonsentrasjon oppnås etter ~ 1 time, noe som fører til raskt innsettende effekt [11].

10 Virkningsmekanisme

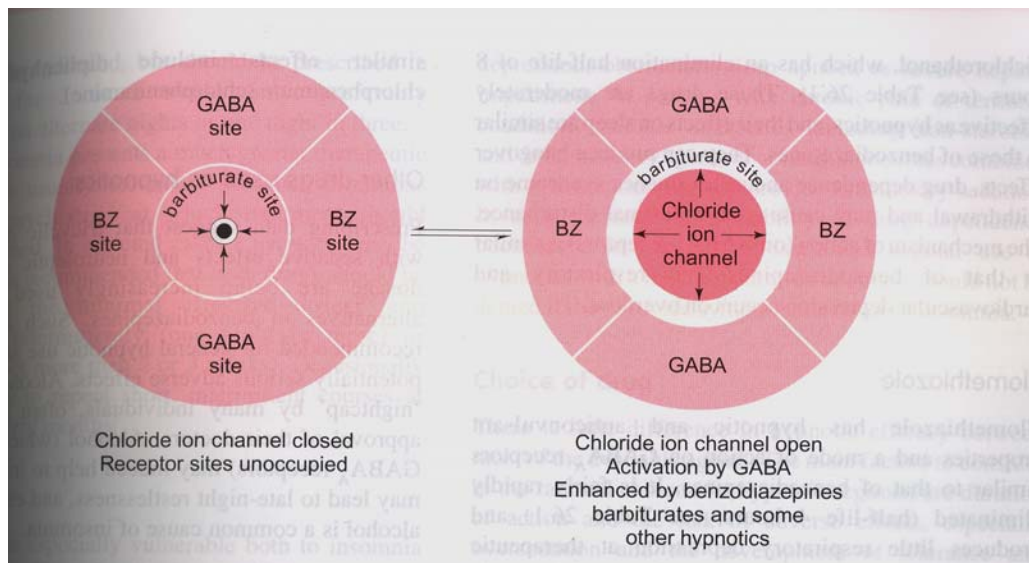
Benzodiazepiner passerer blod-hjerne barrieren (BBB) og binder seg til spesifikke regulatoriske bindingssteder på postsynaptiske GABA_A reseptorer i hjernen. GABA_A reseptorer er multimolekylære komplekser som er direkte koblet til en klorid (Cl⁻) ionekanal, såkalt ligand-gated ionekanal. Reseptorene har spesifikke bindingssteder for GABA, benzodiazepiner og flere andre legemidler, og aktivering med en agonist medierer hurtig inhibitorisk synaptisk signaloverføring gjennom sentralnervesystemet (CNS). Binding av benzodiazepin til reseptoren fører til økt affinitet av GABA til reseptoren, noe som medfører økt virkning av naturlig frigjort GABA. Resultatet blir at klorid kanalene åpner seg slik at det oppstår hyperpolarisering, og nevronet blir hemmet [12].

Ulike effekter av forskjellige benzodiazepiner oppstår sannsynligvis som følge av at molekyler binder seg til ulike subtyper av GABA_A reseptorer i forskjellige deler av hjernen. Dette oppstår fordi de enkelte benzodiazepinene har ulik grad av affinitet til forskjellige områder i hjernen. For eksempel vil binding av benzodiazepiner til reseptorer i det limbiske system (styrer følelser) føre til angstdempende virkning. Noen effekter av benzodiazepiner oppstår som følge av sekundære effekter på andre nevrotransmittersystemer. Blant annet fører reduksjon i serotonerg og noradrenerg aktivitet til angstdempende effekt. I tillegg kan binding til ulike subtyper av benzodiazepin-bindingssteder på de enkelte GABA_A reseptorene føre til mer selektive legemiddeleffekter [12].

Tabell 6. Fakta om nevrotransmitteren GABA [13].

Fakta om GABA

- Forkortelse for Gamma-Amino-Butyric-Acid = γ -aminosmørsyre
- Et lavmolekylært transmitterstoff
- Den vanligste inhibitoriske nevrotransmitteren i CNS
- Strukturformel $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$



Figur 2. GABA-benzodiazepin reseptor komplekset. Til venstre er reseptoren inaktiv, kloridkanalen er lukket og ingen ligander er bundet til reseptoren. Aktivering av reseptoren ved binding av GABA, benzodiazepiner, barbiturater og noen andre hypnotika (figur til høyre) åpner kloridkanalen, noe som fører til hyperpolarisering (hemming) av nevronet [12].

11 Metabolisme

Benzodiazepiner metaboliseres i lever via oksidering gjennom cytokrom P-450-systemet (CYP-systemet) og / eller konjugering med glukuronsyre gjennom uridindifosfatglukuronyltransferase-systemet (UGT-systemet). Felles for begge systemene er at de består av mange isoenzymer [11, 14].

Metabolismen av alle benzodiazepiner utenom oksazepam skjer i to trinn. I det første trinnet (fase I-metabolisme) avdekkes eller dannes små polare grupper som gjør legemidlet mer vannløselig. CYP-enzymene er viktigst i fase I-reaksjoner. Det vanligste er at det tas bort CH_3 -grupper (demetylering) eller at det settes på OH-grupper (hydroksylering). Imidlertid kan dette være utilstrekkelig for å få legemidlene skilt ut av kroppen. I slike tilfeller kan større molekyler, som f.eks. glukuronsyre, kobles på (fase II-metabolisme, konjugeringsreaksjoner). UGT-enzymene er viktigst i fase II-reaksjoner. Oksazepam er unikt blant benzodiazepinene idet glukuronsyre kan kobles direkte på stoffet uten noen forutgående fase I-metabolisme [15].

11.1 Cytokrom P-450-systemet (fase I-metabolisme)

Cytokrom P-450 er fellesbetegnelsen på en gruppe enzymer som omsetter fettløselige stoffer til mer vannløselige metabolitter som lettere skilles ut av kroppen via nyrene. Enzymene er lokalisert i endoplasmatisk retikulum, og cellene finnes hovedsakelig i lever, men også i tarmvegg. CYP-enzymenes rolle er å uskadeliggjøre kroppsfrømmede stoffer, deriblant legemidler [16]. Uten en slik omdanning, ville fettløselige legemidler blitt reabsorbert fra nyretubuli tilbake til blodet og dermed sirkulert i kroppen i svært lang tid [15].

Noen benzodiazepiner omdannes ved oksidering til farmakologisk aktive metabolitter med lengre halveringstid ($t_{1/2}$) enn modersubstansen. Diazepam for eksempel, omdannes til den aktive metabolitten N-desmetyldiazepam, som har dobbelt så lang halveringstid som modersubstansen. Dette resulterer i forlenget virketid av legemidlet [11].

Tabell 7. Metabolisme av benzodiazepiner via CYP-systemet. For legemidler som metaboliseres via flere CYP-enzymmer er det antatt viktigste CYP-enzymet angitt først [16].

Benzodiazepin	CYP-enzym
Diazepam	CYP2C19, CYP3A4
Oksazepam	Ingen
Alprazolam	CYP3A4
Nitrazepam	CYP2D6, CYP3A4
Flunitrazepam	CYP2C19, CYP3A4
Zopiklon	CYP3A4
Zolpidem	CYP3A4

Metabolismehastigheten via de ulike CYP-enzymene varierer ofte med en faktor på 10-20 fra person til person. For CYP2D6, CYP2C19 og CYP2C9 er denne variasjonen i stor grad genetisk betinget, dvs. at enzymene foreligger i flere genetiske varianter som kan skilles fra hverandre ved genotyping. CYP3A4 og CYP1A2 viser også stor individuell variasjon i metabolismehastighet, men denne er i liten grad genetisk bestemt [16].

Ingen av benzodiazepinene metaboliseres via CYP2C9 eller CYP1A2, og disse enzymene vil derfor ikke bli omtalt nærmere i oppgaven.

11.1.1 Genotyper

For CYP2D6 og CYP2C19 er det påvist mutasjoner som fører til redusert eller total mangel på enzymaktivitet [16]. Redusert metabolismehastighet resulterer i økt serumkonsentrasjon av legemidlene som metaboliseres via disse enzymene. Personer med den aktuelle genotypen som bruker diazepam, nitrazepam eller flunitrazepam, vil dermed få økt og forlenget effekt av disse preparatene sammenlignet med personer med ”normal” enzymaktivitet.

For CYP2D6 er det i tillegg påvist en mutasjon som gir økt enzymaktivitet [16]. Dette medfører at personer som har denne genotypen og bruker nitrazepam, vil få lavere serumkonsentrasjon som følge av økt metabolismehastighet. Konsekvensen blir at legemidlet gir svakere og kortere effekt hos de aktuelle personene.

Alle genene i kroppen foreligger normalt i to kopier, de er diploide. *Homozygot langsomme omsettere* (poor metabolizers) har inaktiverende mutasjoner i begge genkopiene og har derfor ingen kopier som kan produsere aktivt enzym (CYP2D6 og CYP2C19). Denne delen av befolkningen vil få høye serumkonsentrasjoner ved standarddoser av legemidler som metaboliseres via disse enzymene, som f.eks. diazepam, nitrazepam og flunitrazepam. Risiko for overdosering og bivirkninger er stor. Homozygot langsomme omsettere må derfor behandles med lavere doser enn normalt av de aktuelle legemidlene [16].

Heterozygote omsettere (heterozygous extensive metabolizers) har inaktiverende mutasjon i én genkopi og én genkopi som kan produsere aktivt enzym. Heterozygote mutasjoner er av varierende betydning i klinisk praksis. Heterozygote omsettere kan imidlertid risikere høye serumkonsentrasjoner i forhold til dosen ved inntak av legemidler som metaboliseres via CYP2D6 eller CYP2C19 [16].

Homozygot raske omsettere (extensive metabolizers) har ingen mutasjoner og har derfor to genkopier som kan produsere aktivt enzym. Homozygot rask omsetning er normaltstanden, og denne delen av befolkningen bryter ned legemidler med normal hastighet. Variasjon i omsetningshastighet innad i grupper med lik CYP-genotype er imidlertid betydelig, og kan som tidligere beskrevet variere med en faktor på 10-20. Gjennomsnittlig omsetningshastighet hos homozygot raske omsettere vil være høyere enn hos heterozygote omsettere, men gruppene vil overlappe hverandre [16].

For CYP2D6 finnes det en genotype med flere enn to genkopier, noe som innebærer økt enzymaktivitet som tidligere beskrevet. Disse personene er *ultrarask omsettere* (ultrarapid metabolizers) og vil bryte ned legemidler via CYP2D6 raskere enn normalt. Risiko for terapivikt er stor ved behandling av ultrarask omsettere med standarddoser av legemidler som metaboliseres via CYP2D6, som f.eks. nitrazepam [16].

Ultrarask omsetning via CYP2D6 forekommer hos ca. 1-2% av kaukasiere, mens ca. 3-4% er homozygot langsomme omsettere i CYP2C19 og ca. 7% er homozygot langsomme omsettere i CYP2D6 [16].

11.1.2 Miljøfaktorer

I tillegg til genetiske forhold blir metabolismehastigheten til et individ påvirket av miljøfaktorer. Viktige miljøfaktorer er kosthold, røyking, somatisk sykdom og farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner. Farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner oppstår når et legemiddel enten hemmer eller induserer et enzym som metaboliserer et annet legemiddel pasienten bruker. Hemming gir økt serumkonsentrasjon, induksjon gir redusert serumkonsentrasjon [16].

Inntak av grapefrukt og grapefruktjuice er et eksempel på at kostholdet kan påvirke omsetningshastigheten. Begge inneholder stoffer som hemmer CYP3A4, noe som vil føre til økt serumkonsentrasjon av de benzodiazepinene som metaboliseres via dette enzymet (bl.a. alprazolam, zopiklon, zolpidem) [15].

Naturlegemidlet johannesurt er et annet eksempel på at kostholdet kan påvirke legemiddelomsetningen i kroppen. Preparatet inneholder stoffer som induserer flere ulike CYP-enzym, blant annet CYP3A4 og CYP2C19 [17]. Konsekvensen blir lavere serumkonsentrasjon av benzodiazepinene som metaboliseres via disse enzymene (CYP3A4; bl.a. alprazolam, zopiklon, zolpidem og CYP2C19; diazepam).

Metabolismehastigheten via et enzym er altså summen av genetiske faktorer og miljøfaktorer [16]. Siden en relativt liten andel av befolkningen er ultrarask- eller langsomme omsettere, og størstedelen av befolkningen dermed har ”normal” genotype, vil miljøfaktorer i stor grad avgjøre metabolismehastigheten til den enkelte. Imidlertid er det viktig å være klar over at metabolismehastigheten hos personer med samme genotype kan variere betydelig.

Polyfarmasi er utbredt blant eldre, og denne gruppen vil dermed være eksponert for miljøfaktorer i form av legemiddelinteraksjoner som kan påvirke deres omsetningshastighet.

11.2 UGT-systemet (fase II-metabolisme)

UGT-systemet er viktigst i fase II-reaksjoner. Dette er et system som er mindre studert enn CYP-systemet, både når det gjelder genetiske forskjeller i aktivitet, påvirkning av omgivelsesfaktorer og hvilke legemidler som brytes ned av de enkelte enzymene. Fase II-reaksjoner via UGT innebærer at store molekyler som f.eks. glukuronsyre kobles på legemiddelmolekylene, slik at de lettere skilles ut fra kroppen. Alle benzodiazepinene unntatt oksazepam gjennomgår fase I-metabolisme før de gjennomgår fase II-metabolisme. Oksazepam er unikt ved at glukuronsyre kan kobles direkte på stoffet uten noen forutgående metabolisme [15].

12 Farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner

Anxiolytikumet alprazolam er ett av flere benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4, og flere legemidler virker som indukere eller hemmere av dette enzymet. Antibiotikumet erytromycin (Ery-Max®) er en hemmer, noe som fører til at eksponeringen av bl.a. alprazolam i kroppen vil øke med 50% dersom en person bruker disse to legemidlene samtidig [17]. AUC er det vanligste målet for eksponering, og en økning på 50% innebærer derfor at pasienten har 50% større mengde alprazolam i kroppen i interaksjonsperioden sammenlignet med om vedkommende ikke hadde brukt erytromycin samtidig. Økt mengde benzodiazepin i kroppen fører til økt og mer langvarig effekt og dermed større sannsynlighet for bivirkninger som blant annet sedasjon. Dette er spesielt kritisk for eldre siden disse er mer mottakelige for CNS-depresjon enn yngre, og denne gruppen vil oftere oppleve bivirkninger i form av døsighet, forvirring, kognitiv svekkelse, hukommelsestap mm. [12].

Hypnotikumet zopiklon (Imovane®) metaboliseres også via CYP3A4. Samtidig inntak med hemmeren erytromycin gjør at mengden zopiklon i kroppen vil øke med 80% [17]. Konsekvensen blir kraftigere effekt og økt fare for bivirkninger, spesielt hos eldre, som beskrevet for alprazolam.

Karbamazepin (Tegretol®) er et annet preparat som påvirker CYP3A4. Stoffet fungerer som en induser, og gjør at den enzymatiske kapasiteten øker. Konsekvensen blir at benzodiazepiner som metaboliseres via dette enzymet, vil brytes raskere ned i kroppen og følgelig gi mindre effekt. Mengden alprazolam i kroppen vil f.eks. bli redusert med 60% [17]. Dette kan føre til at den anxiolytiske effekten i stor grad opphører og pasienten kan istedet oppleve abstinenser. Mindre eksponering av benzodiazepin i kroppen fører også til at pasienten mest sannsynlig vil oppleve færre eller ingen bivirkninger.

Karbamazepin blir omtalt som et antiepileptikum, men det blir også benyttet innen psykiatrien. Indikasjoner er profylaktisk behandling av bipolar affektiv lidelse og behandling av akutt manisk episode [1]. Det er derfor sannsynlig at preparatet blir benyttet blant alderspsykiatriske pasienter, slik at interaksjonsproblematikken med benzodiazepiner vil være reell.

Anxiolytikumet diazepam (bl.a. Valium®) metaboliseres via CYP2C19. Flere legemidler hemmer dette enzymet, blant annet antidepressivumet fluoksetin (Fontex®) samt syrepumpehemmerne omeprazol (Losec®) og esomeprazol (Nexium®) [17]. Kombinasjon av diazepam med ett eller flere av disse legemidlene vil føre til økt eksponering av diazepam i kroppen. Kombinasjon med fluoksetin øker eksponeringen med 50%, mens samtidig bruk av omeprazol eller esomeprazol vil øke mengden diazepam i kroppen med 20-40%.

Benzodiazepinderivatet nitrazepam benyttes som hypnotikum, sedativum og antikonvulsivum og metaboliseres hovedsakelig via CYP2D6. Antidepressivumet citalopram (Cipramil®) fungerer som en hemmer av dette enzymet [17]. Konsekvensen blir økt serumkonsentrasjon av nitrazepam ved kombinasjon av disse to legemidlene.

13 Bivirkninger / uheldige effekter

Det utvikles toleranse til den søvnfremmende effekten, slik at en stadig må ha høyere doser for å oppnå samme effekt som tidligere. Over tid utvikles det også toleranse til den angstdempende effekten, men dette skjer saktere enn for den søvnfremmende effekten [12].

Benzodiazepiner har potent angstdempende effekt ved lave doser som gir minimal sedasjon. Pasienter rapporterer imidlertid om døsighet ved oppstart av angstdempende behandling, men at dette opphører etter få dager. Den anxiolytiske effekten varer derimot i flere uker, som følge av at det tar lengre tid å utvikle toleranse til den anxiolytiske effekten enn den hypnotiske. I de fleste tilfeller vil imidlertid benzodiazepiner etter 1-4 måneders regelmessig bruk, ikke lenger være effektive i behandlingen av angst [12].

Langtidsbehandling med benzodiazepiner mot angst er dermed uheldig, siden det utvikles toleranse ovenfor den angstdempende effekten slik at angsten fortsatt er tilstede. Samtidig kan pasienten oppleve bivirkninger som depresjon, dårlig hukommelse og psykomotorisk svekkelse, fordi klinisk erfaring tilsier at det i liten grad utvikles toleranse ovenfor disse effektene. Hos eldre pasienter er dette særdeles uheldig, idet disse er mer mottakelige for CNS-depresjon enn yngre. I tillegg kan den dårlige hukommelsen bli lagt til grunn slik at eldre feilaktig blir diagnostisert med utviklende demens [12].

Terapeutisk bruk av benzodiazepiner i kun få uker mot angst / søvnproblemer kan skape avhengighet som igjen vil føre til abstinenser ved seponering. Problemet er antatt å forekomme hos over 40% av de som slutter å ta benzodiazepiner etter å ha brukt det i en periode [12]. Symptomer kan være uro, angst, kvalme, kramper, skjelvninger, hjertebank og svimmelhet. Siden flere benzodiazepiner har lang halveringstid, kan det ta noe tid før abstinenssymptomene oppstår. Ved bruk av korttidsvirkende preparater vil imidlertid symptomene opptre raskere [11, 18].

Lorazepam er et korttidsvirkende benzodiazepinderivat som ikke har markedsføringstillatelse i Norge, men som brukes på registreringsfritak i form av preparatet Ativan®.

Hovedindikasjonen er angst og preparatet har relativt kort halveringstid sammenlignet med

andre benzodiazepiner. Dette medfører at personer kan oppleve abstinenssymptomer i form av angst på dagtid, hvis de pleier å ta medikamentet kun på kveldstid. Preparatet elimineres raskt fra kroppen, slik at mengden som er igjen er så liten at det oppstår abstinenssymptomer [12].

Plutselig seponering av benzodiazepiner hos personer som er avhengige er risikofylt og kan framprovosere tilstander som akutt angst, psykoser eller kramper. Gradvis nedtrapping sammen med evt. rådgivning og psykologisk behandling har vist seg å være vellykket hos de aller fleste. Varigheten av nedtrappingsperioden bør imidlertid være individuelt tilpasset, og kan om nødvendig vare i flere måneder. Selv med sakte nedtrapping kan ulike abstinenssymptomer allikevel oppstå. Disse kan vare i flere uker, men avtar ofte i intensitet etterhvert. I sjeldne tilfeller kan abstinensene vedvare opptil ett år eller mer [12].

Benzodiazepiner er rapportert å kunne ha ugunstige effekter hos personer som lider av depresjon. Kronisk bruk kan forverre depresjonstilstanden og i ytterste konsekvens framkalle selvmord. I tillegg er det rapportert at inntak av benzodiazepiner har ført til depresjon hos personer som ikke har hatt diagnosen fra før [12].

Pasienter som har brukt benzodiazepiner mot angst over lengre tid, kan oppleve å komme i en tilstand av følelsesløshet. Dette innebærer at de verken føler stor grad av glede eller sorg, men istedet er likegyldig til omgivelsene [12].

Ved seponering av hypnotika, kan søvnen bli dårligere i en periode enn den var før behandlingen med benzodiazepin startet – såkalt *rebound insomnia*. Årsaken til dårligere søvn ved seponering er trolig nedregulering av GABA-benzodiazepin reseptorer i CNS, en homøostatisk respons som følge av regelmessig tilførsel av legemiddel. Dette stimulerer til fortsatt bruk av hypnotika, og bidrar dermed også til at avhengighet utvikles [12].

13.1 Eldre

Inntak av benzodiazepiner med lang halveringstid kan føre til betydelig sedasjon. Dette gjelder spesielt eldre som bruker det regelmessig, idet disse er mer mottakelige for CNS-depresjon enn yngre. Symptomer kan være døsighet, forvirring, kognitiv svekkelse, hukommelsestap / døsighet dagen derpå, respirasjonshemming og ataksi, noe som igjen kan føre til fall og bruddskader [12].

Tabell 8. Absorpsjonshastighet og antall timer det tar før konsentrasjonen av benzodiazepiner i plasma er halvert [19]. Plasmahalveringstidene gjelder for gjennomsnittlige voksne personer, slik at eldre kan ha betydelig lengre halveringstider som følge av langsommere metabolisme og eliminasjon av legemidlene.

Preparat	Absorpsjonshastighet	Plasmahalveringstid, i timer	
		<i>Preparat</i>	<i>Biologisk aktiv(e) metabolitt(er)</i>
Alprazolam	Middels rask	12-15	12-15
Diazepam	Middels rask	20-100	35-200
Flunitrazepam	Relativ rask	20-30	30
Nitrazepam	Relativ rask	15-40	-
Oksazepam	Relativ langsom	5-15	-
Zopiklon	Rask	3,5-6	-
Zolpidem	Rask	1-4	-

Som det fremgår av tabell 8, har enkelte benzodiazepiner og deres tilhørende aktive metabolitter svært lang halveringstid, opp mot 200 timer. Halveringstiden kan i tillegg være betydelig lengre hos eldre, som beskrevet i tabellteksten. Dette innebærer at plasmakonsentrasjonen av diazepam's aktive metabolitt, N-desmetyldiazepam, kan risikere å ikke bli halvert før det har gått minst 1 uke etter omdannelsen fra diazepam. Legemidlet vil utøve effekt i denne perioden, og inntak av ny dose f.eks. dagen etter forrige inntak, vil kunne føre til at legemidlet akkumulerer i kroppen og dermed gir økt effekt. Dette vil i tillegg gi økt fare for bivirkninger i form av bl.a. sedasjon hos eldre personer.

Nitrazepam har halveringstid på 15-40 timer hos voksne, og ofte lengre hos eldre. Legemidlet benyttes bl.a. som sovemedisin, og inntak av en dose kan dermed gi effekt betydelig lengre enn én natt. Resultatet kan bli uttalt sedasjon på dagtid, samtidig som legemidlet også kan fungere som sovemedisin påfølgende natt. Inntak av ny dose vil også her kunne medføre akkumulering av legemiddel i kroppen, med påfølgende økt fare for bivirkninger.

Hypnotikumet zopiklon har halveringstid opp mot 6 timer. Ved oppvåkning neste morgen etter inntak om kvelden, vil pasienten fremdeles ha omlag halvparten av opprinnelig legemiddelkonsentrasjon i plasma. Konsekvensen kan bli sedasjon på dagtid, og da spesielt hos eldre.

14 Forgiftningsfare / motgift

Benzodiazepiner er betydelig mindre farlig ved akutt overdose enn de fleste andre hypnotiske/angstdempende legemidler. Overdose av benzodiazepiner fører til forlenget søvn uten alvorlig nedgang i respirasjon eller hjerte- / karfunksjon. Kombinasjon med andre CNS-dempende stoffer, spesielt alkohol, kan imidlertid føre til livstruende respirasjonshemming [11].

Flumazenil som inngår i preparatet Anexate®, er en kompetitiv benzodiazepinantagonist som kan brukes ved forgiftning med benzodiazepiner. Preparatet foreligger som injeksjonsvæske, og kan benyttes for å reversere effektene av benzodiazepiner ved overdose med alvorlig respirasjonshemming [11]. Effekten inntreffer raskt, og allerede 30-60 sekunder etter injeksjon oppheves de sederende og hypnotiske effektene. Antagonisteffekten avtar i løpet av 1-3 timer avhengig av halveringstiden til stoffet hos den aktuelle personen og doseforholdet mellom agonist og antagonist [1].

Legemidlet kan også brukes diagnostisk ved bevisstløshet av ukjent årsak for å bekrefte eller utelukke hvorvidt forgiftningen skyldes benzodiazepiner. I tillegg benyttes preparatet til avslutning av generell anestesi når innledning og vedlikehold har vært foretatt med et benzodiazepin. Flumazenil blir også brukt ved reversering av benzodiazepinsedasjon etter kortvarige diagnostiske og terapeutiske inngrep [20].

15 Eldre

Kroniske sykdommer og fysiologiske aldersforandringer påvirker både farmakodynamiske og farmakokinetiske forhold hos eldre. I de fleste tilfeller medfører dette en forsterket respons på medikamentell behandling og økt fare for bivirkninger. De fleste medikamentelle bivirkninger hos eldre skyldes legemidlers kjente effekter og oppstår fordi en ikke tar tilstrekkelig hensyn til svekkede homøostatiske mekanismer og økt følsomhet ved dosering. Det vil derfor oftest være riktig å bruke lavere doser til eldre enn til middelaldrende og yngre [21].

Lite er kjent om farmakodynamiske forandringer knyttet til aldring, og enda mindre om hvilken rolle dårlig allmenntilstand, underernæring samt ulike typer og grader av organsvikt betyr for legemidlers virkningsprofil og effekt. Aldersrelaterte forandringer i farmakokinetiske forhold er imidlertid noe bedre klarlagt [21].

15.1 Farmakokinetiske forhold

Kroppsmassen reduseres hos de fleste fra 70 til 75-års alderen, og ved kronisk sykdom og underernæring kan vekttapet bli betydelig. Ved medisinerings av eldre er det derfor oftere nødvendig å dosere ut fra kroppsvekt enn ved medisinerings av yngre [21].

Benzodiazepinmolekylene binder seg i stor grad til plasmaproteiner og har høy lipidløselighet, slik at mye gradvis akkumulerer i kroppsfett. Dette resulterer i høyt distribusjonsvolum, ca. 1 l/kg kroppsvekt for de fleste benzodiazepiner [11]. Et distribusjonsvolum i denne størrelsesorden indikerer at legemidlene vil være jevnt fordelt i hele kroppen, det vil si jevnt fordelt mellom plasma og perifert vev som f.eks. lunge-, muskel- og fettvev [22].

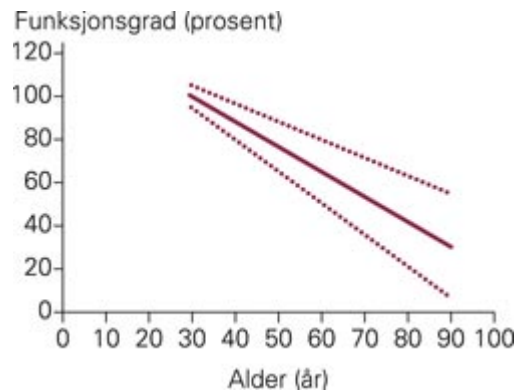
Fordelingen mellom fett og muskler i kroppen endres ofte med alderen. Muskelmassen har en tendens til å avta, mens fettmassen øker. Dette resulterer i at fettløselige legemidler som benzodiazepiner i større grad vil binde seg i perifert vev. Konsekvensen blir at legemidlene elimineres saktere fra kroppen, samtidig som langvarig bruk kan medføre akkumulering av legemiddel i kroppen og dermed gi økt fare for bivirkninger.

I hvilken grad fordelingen mellom de ulike kroppsmassene endres, varierer betydelig mellom individer. Det er derfor større variasjon blant eldre enn yngre når det gjelder distribusjon av legemidler i kroppen.

I tillegg til endret fordeling mellom fett / muskler og det faktum at eldre er disponert for farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner som følge av polyfarmasi, vil økende alder også redusere hastigheten til oksidative reaksjoner i kroppen. Konjugeringsreaksjoner vil også gå langsommere ved aldring, men disse vil ikke påvirkes i like stor grad. Siden langtidsvirkende forbindelser metaboliseres via oksidering, vil effekten av disse øke hos eldre personer idet legemidlene skilles saktere ut fra kroppen og dermed vil virke lengre. Langtidsvirkende benzodiazepiner blir ofte brukt fast i flere år som sovemiddel eller angstdempende medikament, og kan ved det gi opphav til betydelig døsighet og forvirring hos eldre personer idet legemidlet akkumulerer i kroppen [11].

Oksidasjon av benzodiazepiner skjer også langsommere ved kombinasjon med alkohol [12]. Dette kan komplisere situasjonen ytterligere, dersom personen i utgangspunktet er eldre og allerede har redusert oksidasjonskapasitet.

Eldre kan ha betydelig nedsatt nyrefunksjon, og allerede fra 30-års alderen kan nyrenes kapasitet reduseres. Konsekvensen blir forsinket eliminasjon av legemidler som skilles ut renalt. Gjennomsnittlig nyrefunksjonsgrad for 70-åringer er 50 % sammenlignet med 30-åringer. Ved 90-års alder har nyrene gjennomsnittlig 30 % av sin opprinnelige funksjonsgrad. Variasjon i nyrefunksjon mellom ulike individer blir større med økende alder, slik at utskillelse av legemidler kan variere betydelig blant eldre [15].



Figur 3. Prinsippskisse for graden av reduksjon i nyrefunksjon med økende alder. Den heltrukne linjen viser gjennomsnittet og de stiplede linjene viser normalvariasjonen. Variasjon i nyrefunksjon mellom ulike individer blir større med økende alder [15].

Siden benzodiazepiner metaboliseres i lever og skilles ut via nyrene som hovedsakelig inaktive metabolitter, blir konsekvensen av nedsatt nyrefunksjon at disse metabolittene akkumulerer i kroppen. Kreatininclearance er et mål på nyrefunksjonen, og ved clearance lavere enn 50 ml/min må en ofte vurdere dosereduksjon [21].

15.2 Farmakodynamiske forhold

Polyfarmasi medfører som beskrevet økt fare for interaksjoner, og problemet er spesielt uttalt hos eldre idet disse oftere bruker flere legemidler enn yngre. Dette gjelder ikke bare farmakokinetiske interaksjoner, men også interaksjoner av farmakodynamisk natur. Sistnevnte oppstår ved samtidig bruk av flere legemidler med samme effekt på målorganet, uten at dosene reduseres. Et eksempel er bruk av flere typer sederende legemidler samtidig [21].

Benzodiazepiner gir økt effekt ved kombinasjon med andre CNS-dempende (beroligende) legemidler. Dette gjelder blant annet ved samtidig bruk av andre sovemedisiner, sedative trisykliske antidepressiva (TCA), antihistaminer, antikolinergika, opioider og alkohol. Kombinasjon av disse preparatene kan medføre økt sedasjon som igjen kan føre til blant annet

respirasjonshemming eller fallulykker. Problemet med økt effekt er spesielt uttalt hos eldre, idet disse er mer mottakelige for CNS-depresjon enn yngre [12].

Farmakodynamiske interaksjoner kan også utnyttes terapeutisk, blant annet i behandlingen av intoksikasjoner. Reseptorantagonisten flumazenil som benyttes ved overdosering av benzodiazepiner er et eksempel på dette [19].

Blodtrykksreguleringen, herunder baroreseptorrefleksen, svekkes både i presisjon og tempo med økende alder. Benzodiazepiner har blodtrykksfall som en mulig bivirkning og kan ved det gi opphav til ortostatisk hypotensjon, ustøhet, falltendens og synkopetendens hos eldre [21].

Som følge av redusert muskelmasse, vil eldre ha mindre muskelkraft enn voksne. Alle benzodiazepiner har muskelrelakserende effekt, noe som vil føre til ytterligere svekkelse av muskelkraften hos eldre.

Det finnes reseptorer i muskler, sener og ledd som er nødvendige for at bevegelsesreflekser skal fungere. Funksjonsgraden til disse svekkes med alderen, noe som gjør at naturlige bevegelsesreflekser hemmes. Sammen med svekket muskelkraft, fører dette til ustøhet og nedsatt bevegelse hos eldre, noe som igjen kan føre til fall med påfølgende beinbrudd.

Del 2 - studie

16 Innledning

Bruk av benzodiazepiner mot angst og søvnproblemer er utbredt. Tall fra Reseptregisteret viser at ca. 6% av Norges befolkning brukte angstdempende legemidler i kortere eller lengre perioder i 2005. Det tilsvarende tallet for sovemidler var ca. 8% [6].

Forbruket av benzodiazepiner har økt de senere årene, og i løpet av siste femårsperiode steg forbruket med i overkant av 15%. Sovemidlet zopiklon er det mest brukte av benzodiazepinene, og forbruket ble doblet i siste femårsperiode. Zopiklon er forøvrig det mest brukte sovemidlet i Norge [6].

Forbruket av benzodiazepiner hos pasienter innlagt ved norske psykiatriske sykehus og avdelinger har også økt i løpet av de senere årene. I tiårsperioden fra 1991-2000 steg forbruket med 57% [7].

Tall fra Statens helsetilsyn i 2001 viste at halvparten av de beroligende midlene og sovemidlene som ble skrevet ut, var til pasienter over 65 år. Tallene indikerte videre at personer over 50 år fikk forskrevet de høyeste døgndosene [8].

Forbruksstatistikk viser altså at bruken av benzodiazepiner har økt de senere årene, og da spesielt blant psykiatriske pasienter. Videre tyder statistikk på at eldre i større grad enn yngre får forskrevet beroligende / søvnfremmende medikamenter. I tillegg vises en tendens til at det forskrives høyere doser av de angitte legemidlene til eldre enn det som er tilfellet for yngre.

Inntak av benzodiazepiner kan føre til betydelig sedasjon. Problemet er størst ved bruk av preparater med lang halveringstid, og eldre er spesielt utsatt siden denne gruppen er mer mottakelige for CNS-depresjon enn yngre. Metabolisme av legemidler skjer også langsommere hos eldre, slik at legemidler skilles saktere ut av kroppen, og effekten vil dermed vare lengre. Sedasjon kan komme til uttrykk ved bl.a. døsighet, forvirring, kognitiv

svekkelse og nedsatt evne til å koordinere bevegelser. Hukommelsestap og døsighet dagen derpå er heller ikke uvanlig [12].

Momentene som er påpekt ovenfor åpner for en rekke problemstillinger knyttet til bruk av benzodiazepiner hos eldre, og da spesielt alderspsykiatriske pasienter. Denne oppgaven har til hensikt å belyse enkelte av disse.

Hovedmålene har vært å:

- **Kartlegge forbruk av benzodiazepiner hos pasienter innlagt ved alderspsykiatrisk avdeling.**
- **Finne ut om det er mulig å redusere bruken av benzodiazepiner i løpet av opphold ved alderspsykiatrisk avdeling.**

Retningslinjene ved Diakonhjemmet sykehus, alderspsykiatrisk avdeling, Søndre Borgen gir klart uttrykk for at bruken av benzodiazepiner blant pasientene i størst mulig grad skal begrenses. Det overordnede målet er å eliminere bruken av denne type medikamenter. Hos noen få pasienter vil det imidlertid være indisert å fortsette behandling med benzodiazepiner. Oppgaven vil derfor ha til hensikt å finne ut i hvilken grad disse målsetningene oppnås.

17 Materiale og metode

17.1 Utvalg

Studien omfatter pasienter innlagt ved Diakonhjemmet sykehus, alderspsykiatrisk avdeling, Søndre Borgen i løpet av ett år, f.o.m. 01.01.2005 t.o.m. 31.12.2005. Inklusjonen var uavhengig av når de ble skrevet ut fra avdelingen. Det totale antallet pasienter var 220, hvorav 78 menn og 142 kvinner, dvs. 35% menn og 65% kvinner. Gjennomsnittsalderen var 77 år, med en spredning fra 52 til 96 år.

Pasienter som hadde flere innleggelser i 2005, ble kun registrert ved første opphold. Utvalget besto både av pasienter som ble innlagt ved avdelingen og dagpasienter som gjennomgikk vedlikeholds elektrostimulerende behandling, ESB (ECT).

17.2 Innhenting av data

Dataprogrammet DIPS ble benyttet til å kartlegge den enkeltes medisinbruk ved innkomst og utskrivning fra avdelingen. I programmet er det mulig å søke opp pasienter som har vært innlagt ved Diakonhjemmet sykehus, og finne deres elektroniske journal. Journalen inneholder dokumenter som bl.a. "Innkomst" og "Epikrise". Innkomst-dokumentet inneholder et avsnitt som angir medikamenter ved innkomst, dvs. hvilke medikamenter pasienten brukte før vedkommende ble innlagt ved avdelingen. I epikrise-dokumentet angis det hvilke medikamenter pasienten brukte ved tidspunktet for utskrivning fra avdelingen.

Enkelte pasienter hadde mangelfulle opplysninger i den elektroniske journalen. I disse tilfellene ble kompletterende opplysninger innhentet fra pasientenes arkiverte papirjournaler. Medikamenter ved innkomst ble funnet ut i fra medisinkardeks, mens medikamenter ved utskrivning ble funnet i papirversjonen av epikrisen.

Det ble registrert hvilke diagnoser pasientene hadde i h.h.t. ICD-10. De fleste pasientene hadde en eller to diagnoser, og i disse tilfellene ble de faktiske diagnosene registrert. Enkelte pasienter hadde 3 diagnoser eller flere, og da ble de to mest relevante diagnosene valgt ut i samråd med avdelingsoverlege, slik at det aldri ble registrert mer enn to diagnoser for hver pasient.

17.3 Registrering av data

Statistikkprogrammet SPSS 13.0 ble benyttet til å registrere innsamlede data. Pasientene ble aidentifisert ved at kun alder og kjønn ble registrert. Videre ble det for hver enkelt pasient registrert diagnoser samt om vedkommende brukte benzodiazepiner ved innkomst og utskrivning. I tillegg ble det registrert hvor mange benzodiazepiner hver pasient brukte ved de to tidspunktene.

Det ble også registrert hvilke benzodiazepiner pasientene brukte ved innkomst / utskrivning. Ulike generiske preparater ble sett på som en og samme substans. I tillegg ble dosering av hver av disse substansene registrert. Dette ble gjort ved å dividere den totale døgndosen av et legemiddel med DDD-verdien for det aktuelle legemidlet, slik at dosen ble registrert som antall DDD av legemidlet. Totalbelastning av benzodiazepiner ble regnet ut for hver pasient ved å summere antall DDD av hvert av benzodiazepinene som pasienten brukte.

Tabell 9. DDD-verdier for de ulike benzodiazepinene [23, 24].

Virkestoff	Definert døgndose, DDD
Diazepam	10 mg
Oksazepam	50 mg
Nitrazepam	5 mg
Flunitrazepam	1 mg
Alprazolam	1 mg
Lorazepam	2,5 mg
Zopiklon	7,5 mg
Zolpidem	10 mg

Enkelte preparater ble oppgitt med dosering ”ved behov” i journalen, og da ble laveste vanlige dose til eldre registrert pr. døgn. Dersom dosering var angitt som f.eks. ”1 tablett 1-3 ganger daglig”, ble gjennomsnittet registrert, dvs. 2 tabletter pr. døgn. Enkelte preparater ble også oppgitt som eventuelt medisin, f.eks. ”evt. Imovane 7,5 mg vesp”. Dette ble registrert som om pasienten tok Imovane® hver kveld.

18 Resultater

18.1 Forbruk

Tabell 10. Bruk av benzodiazepiner ved alderspsykiatrisk avdeling, Søndre Borgen i 2005.

Nedgang er beregnet ut i fra totalt antall innlagte pasienter (N=220).

	Antall pasienter	Prosentandel av alle pasienter
Bruk av benzodiazepiner ved innkomst	128	58%
Bruk av benzodiazepiner ved utskrivning	58	26%
Nedgang	70	32%

Totalt 220 pasienter ble innlagt ved alderspsykiatrisk avdeling, Søndre Borgen i 2005. Av disse brukte 58% ett eller flere benzodiazepiner. Ingen pasienter døde under oppholdet, så det samme antallet pasienter ble skrevet ut. Ved utskrivelsen var det 26% som brukte benzodiazepiner, dvs. en nedgang på 55% sammenlignet med andelen som brukte benzodiazepiner ved innkomst.

Tabell 11. Antall benzodiazepiner pr. pasient.

Tidspunkt	Maksimalt antall benzodiazepiner hos enkeltpasienter	Gjennomsnittlig antall benzodiazepiner pr. pasient
Innkunst	3	0,7
Utskrivning	2	0,3

Det høyeste antallet benzodiazepiner hos enkeltpasienter ved innkomst var 3 stk. Ved utskrivning var det tilsvarende tallet 2, noe som viser at det maksimale antallet benzodiazepiner ble redusert i løpet av sykehusoppholdet.

Tallene viser videre at gjennomsnittlig antall benzodiazepiner pr. pasient var betydelig redusert ved utskrivning sammenlignet med ved innkomst. Pasientene brukte i gjennomsnitt 0,7 benzodiazepiner ved innkomst, mot gjennomsnittlig 0,3 ved utskrivning. Reduksjonen utgjør altså 0,4 benzodiazepiner pr. pasient, noe som vil si at forbruket i antall benzodiazepiner pr. pasient ble mer enn halvert.

Tabell 12. Fordeling av antall benzodiazepiner som pasientene brukte ved innkomst.

Antall benzodiazepiner ved innkomst	Prosentandel av benzodiazepinbrukere
1	77%
2	21%
3	2%

Tabell 13. Fordeling av antall benzodiazepiner som pasientene brukte ved utskrivning.

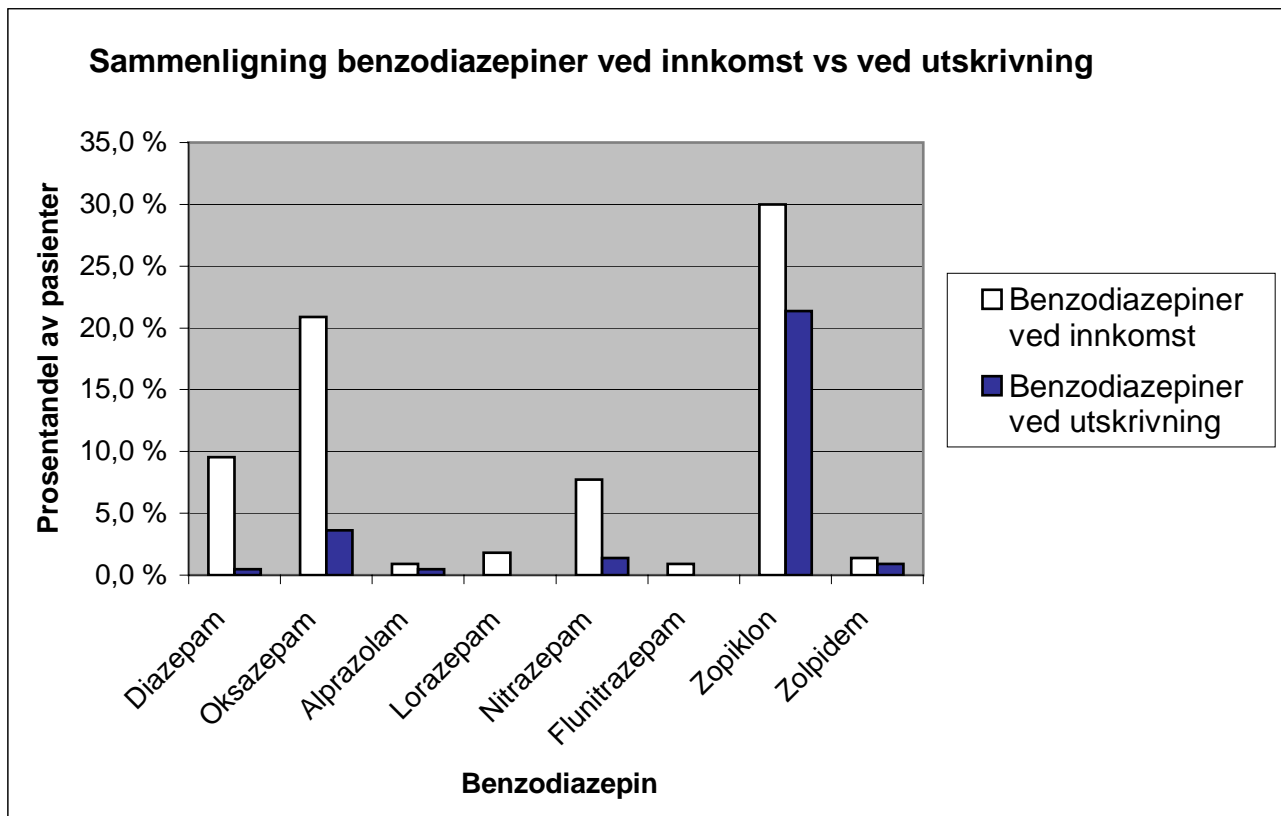
Antall benzodiazepiner ved utskrivning	Prosentandel av benzodiazepinbrukere
1	93%
2	7%
3	-

Som tabell 12 og 13 viser, var det flest benzodiazepinbrukere som benyttet ett preparat både ved innkomst og utskrivning. Prosentandelen som benyttet 2 benzodiazepiner ble kraftig redusert i løpet av oppholdet ved avdelingen. Ingen pasienter benyttet 3 benzodiazepiner ved utskrivning.

Tabell 14. Forekomst av ulike benzodiazepiner ved innkomst og utskrivning. Endring er beregnet ut i fra antallet som brukte det aktuelle preparatet ved innkomst.

Benzodiazepin	Frekvens innkomst	Prosentandel innkomst	Frekvens utskrivning	Prosentandel utskrivning	Endring
Diazepam	21	9,5%	1	0,5%	↓ 95%
Oksazepam	46	20,9%	8	3,6%	↓ 83%
Alprazolam	2	0,9%	1	0,5%	↓ 50%
Lorazepam	4	1,8%	0	0,0%	↓ 100%
Nitrazepam	17	7,7%	3	1,4%	↓ 82%
Flunitrazepam	2	0,9%	0	0,0%	↓ 100%
Zopiklon	66	30,0%	47	21,4%	↓ 29%
Zolpidem	3	1,4%	2	0,9%	↓ 33%

Det totale antallet pasienter ved innkomst synes å være 161 ut i fra tabell 14, men det totale antallet pasienter som brukte benzodiazepiner på dette tidspunktet var 128. Differansen på 33 skyldes at enkelte personer brukte flere ulike typer benzodiazepiner, slik at de er registrert i flere preparatgrupper. Tilsvarende forklaring gjelder for differansen på 4 personer ved utskrivning.



Figur 4. Søylediagrammet viser andelen av pasientene som brukte de ulike benzodiazepinene ved h.h.v. innkomst og utskrivning.

Som tabell 14 og figur 4 viser, ble antall brukere av alle typer benzodiazepiner redusert i løpet av oppholdet.

Blant benzodiazepinene var oksazepam det preparatet som flest pasienter sluttet å bruke i løpet av oppholdet. 17% færre av totalt antall pasienter benyttet dette preparatet ved utskrivning sammenlignet med ved innkomst. Antall oksazepambrukere ble redusert med 83% i løpet av oppholdet ved avdelingen. Bruken av nitrazepam ble redusert med tilnærmet samme prosent, men preparatet ble benyttet av færre i utgangspunktet, noe som resulterte i at bruken tilnærmet ble eliminert i løpet av oppholdet. Kun 3 pasienter brukte preparatet ved utskrivning.

Bruk av diazepam var utbredt blant ca. 10% av pasientene før innleggelse og ble tilnærmet eliminert i løpet av oppholdet, idet kun én pasient benyttet preparatet ved utskrivning.

Zopiklon var det mest brukte benzodiazepinet både ved innkomst og utskrivning og ble benyttet av h.h.v. 30% og 21% av pasientene. Antall zopiklonbrukere ble redusert med 29% i løpet av oppholdet ved avdelingen, noe som var den laveste prosentvise nedgangen blant alle benzodiazepinene. Dette innebar at 1 av 3 sluttet å bruke preparatet i løpet av oppholdet.

Alprazolam og zolpidem hadde den laveste reduksjonen i antall brukere, men dette skyldes at bruken av disse preparatene ved innkomst var svært begrenset, slik at potensialet til reduksjon i antall brukere dermed uteble.

Ingen av pasientene brukte lorazepam eller flunitrazepam ved utskrivning. Bruken av disse to preparatene var imidlertid lav i utgangspunktet, slik at eliminasjon ikke førte til spesielt stor reduksjon i antall brukere.

18.2 Dosering

Tabell 15. Dosering av benzodiazepiner ved innkomst og utskrivning. Alle doser er oppgitt som antall DDD av hvert enkelt preparat. Tall i parentes angir endring i gjennomsnittsdose ved utskrivning sammenlignet med ved innkomst. – indikerer at ingen pasienter benyttet disse preparatene ved utskrivning.

	Laveste dose	Høyeste dose	Gjennomsnittsdose
Dosering innkomst			
Diazepam	0,3	1,5	0,8
Oksazepam	0,1	1,5	0,5
Alprazolam	1,5	3,0	2,3
Lorazepam	0,2	1,0	0,6
Nitrazepam	0,5	1,0	0,8
Flunitrazepam	0,8	1,0	0,9
Zopiklon	0,2	2,0	0,9
Zolpidem	1,0	3,0	1,7

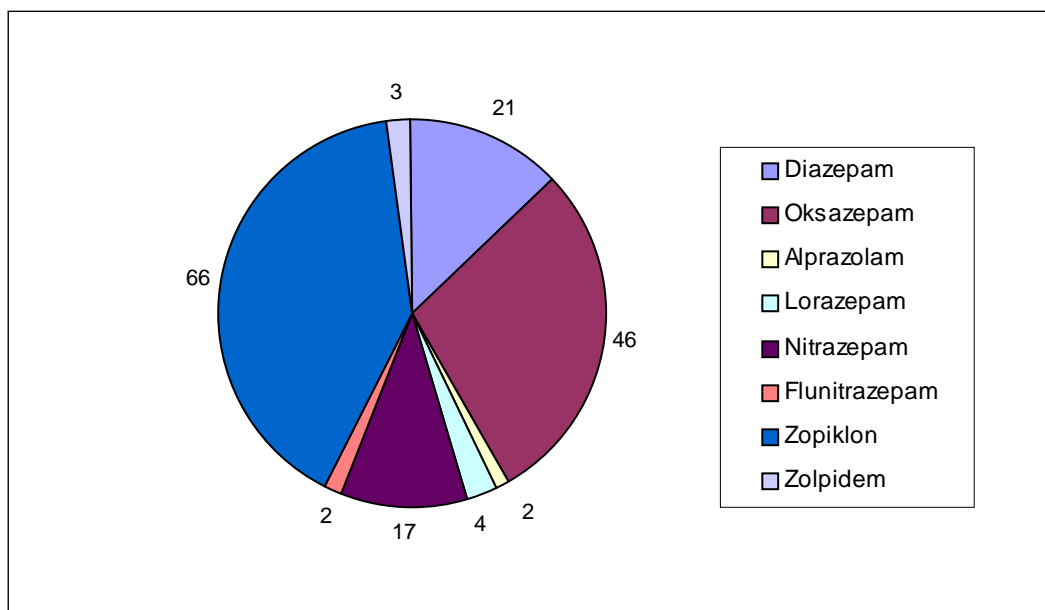
Dosering utskrivning			
Diazepam	1,0	1,0	1,0 (↑ 0,2)
Oksazepam	0,1	0,4	0,3 (↓ 0,2)
Alprazolam	2,0	2,0	2,0 (↓ 0,3)
Lorazepam	-	-	-
Nitrazepam	0,5	1,0	0,7 (↓ 0,1)
Flunitrazepam	-	-	-
Zopiklon	0,2	1,0	0,8 (↓ 0,1)
Zolpidem	1,0	1,0	1,0 (↓ 0,7)

Gjennomsnittsdosen av alle legemidlene var lavere ved utskrivning enn ved innkomst. Unntaket var diazepam, men dette har sin årsak i at kun én person ble skrevet ut med diazepam, og at denne pasienten brukte høy dose av legemidlet.

Generelt for de fleste legemidlene fremkommer at den gjennomsnittlige dosen var lavere enn 1 DDD. Dette viser at doseringen til den enkelte pasient i de fleste tilfeller var lavere enn DDD for det aktuelle legemidlet.

Den gjennomsnittlige dosen for alle benzodiazepiner ved innkomst var 1,1 DDD. Det tilsvarende tallet ved utskrivning var 1,0 DDD, noe som viser at den gjennomsnittlige dosen ble redusert med 0,1 DDD. Grunnen til at flesteparten av pasientene hadde lavere dosering enn 1 DDD, samtidig som gjennomsnittlige doser ved innkomst / utskrivning var h.h.v. 1,1 og 1,0 DDD, er at enkelte pasienter hadde svært høy dosering, noe som medførte at gjennomsnittet økte. Pasientene som brukte alprazolam og zolpidem bidro til å øke gjennomsnittet, idet de hadde høy gjennomsnittlig dose både ved innkomst og utskrivning. Dette er ikke et uttrykk for at doseringen av disse legemidlene generelt var høy, men istedet at få pasienter brukte disse legemidlene i høye doser både ved innkomst og utskrivning.

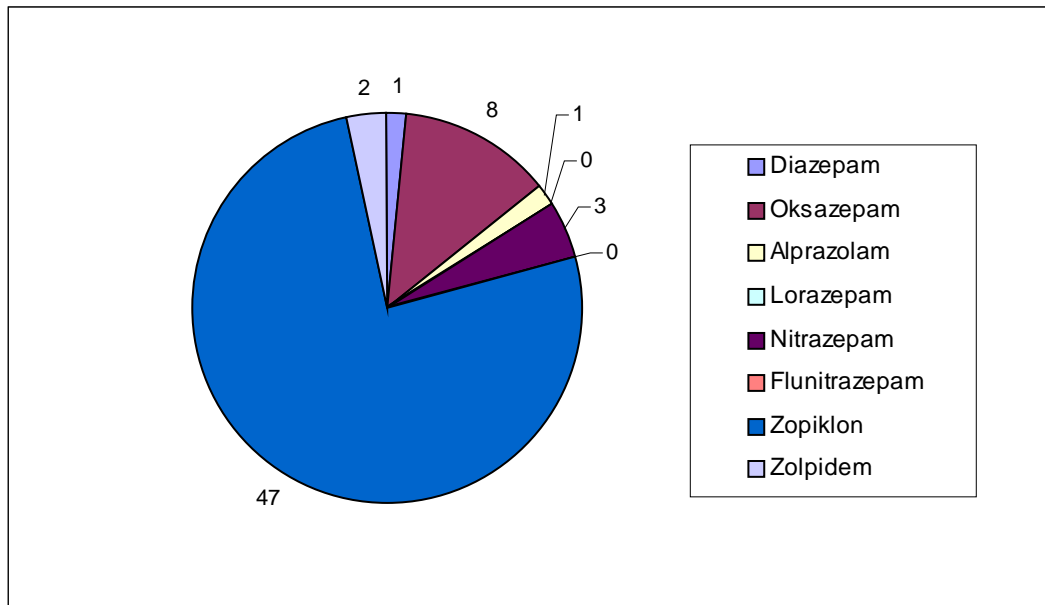
18.3 Fordeling benzodiazepiner



Figur 5. Fordeling av ulike typer benzodiazepiner ved innkomst.

Figur 5 viser fordelingen mellom ulike typer benzodiazepiner som pasientene brukte ved innkomst. Det totale antallet pasienter synes å være 161 ut i fra kakediagrammet, men det totale antallet pasienter som brukte benzodiazepiner ved innkomst var 128. Differansen på 33 skyldes, som tidligere omtalt, at enkelte pasienter brukte flere ulike typer benzodiazepiner, slik at de er registrert i flere preparatgrupper.

Alle de ulike typene benzodiazepiner var representert blant pasientene ved innkomst. Zopiklon var det mest brukte benzodiazepinet, mens alprazolam og flunitrazepam var preparatene som ble benyttet i minst grad blant pasientene.



Figur 6. Fordeling av ulike typer benzodiazepiner ved utskrivning.

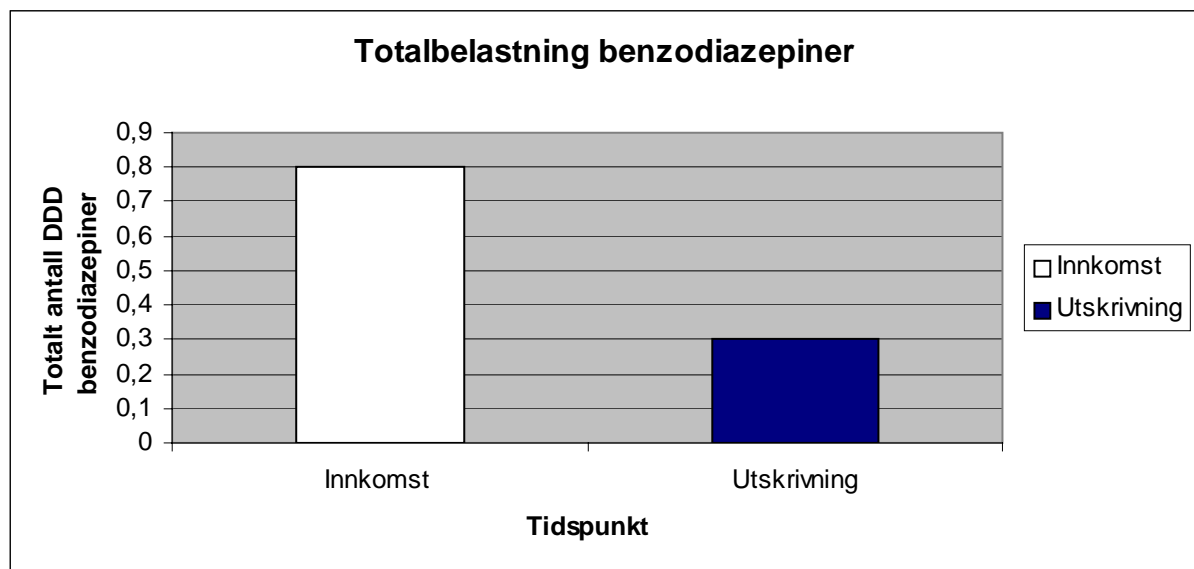
Som figur 6 viser, var zopiklon også det mest brukte benzodiazepinet ved utskrivning. Alprazolam var som ved innkomst det minst brukte preparatet, denne gang sammen med diazepam. Ingen pasienter brukte lorazepam eller flunitrazepam ved utskrivning fra avdelingen.

Over halvparten av pasientene som ble innlagt og brukte benzodiazepiner, brukte zopiklon. Det tilsvarende tallet ved utskrivning var over 80%. Antallet brukere av zopiklon ble redusert med 19 stk. i løpet av oppholdet, og den høye prosentandelen zopiklon ved utskrivning gjenspeiler det forhold at bruken av de øvrige benzodiazepinene ble redusert i større grad enn bruken av zopiklon.

Summen av frekvensene på figur 6 er 62. Det var imidlertid 58 pasienter som brukte benzodiazepiner ved utskrivning. Differansen skyldes, som tidligere omtalt, at 4 personer brukte to ulike typer benzodiazepiner og dermed er registrert som brukere av begge disse preparatene.

18.4 Totalbelastning av benzodiazepiner

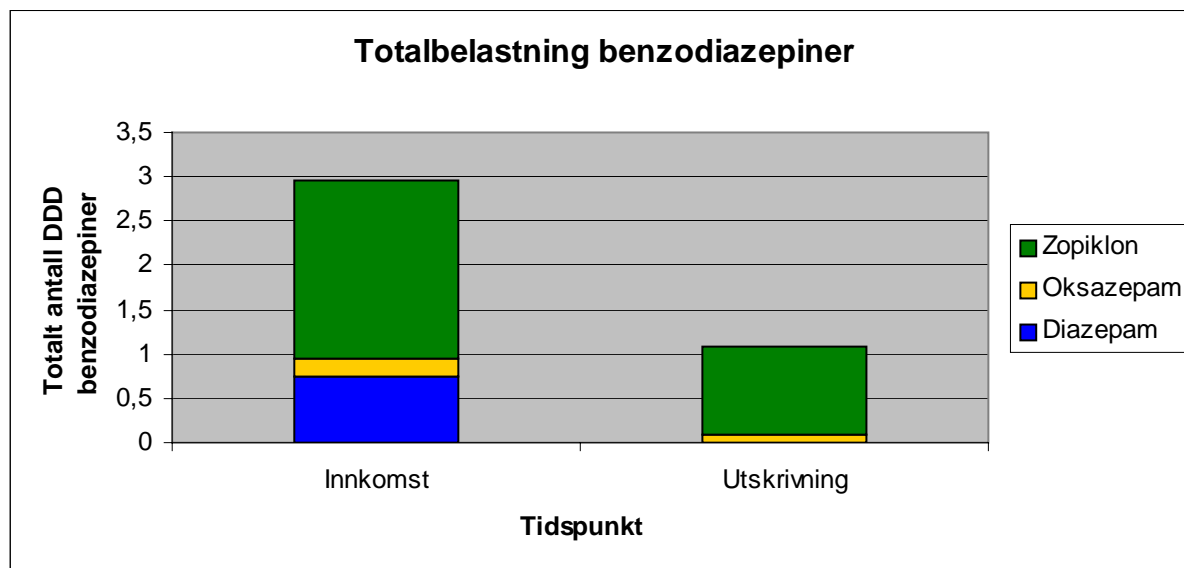
Siden dosering av alle benzodiazepiner som pasientene brukte ble registrert som antall DDD, var det mulig å studere totalbelastning av benzodiazepiner hos hver enkelt pasient. Ved å summere antall DDD for hvert av preparatene som en pasient brukte, fremkom hvor mange DDD benzodiazepiner denne pasienten totalt brukte ved innkomst og utskrivning.



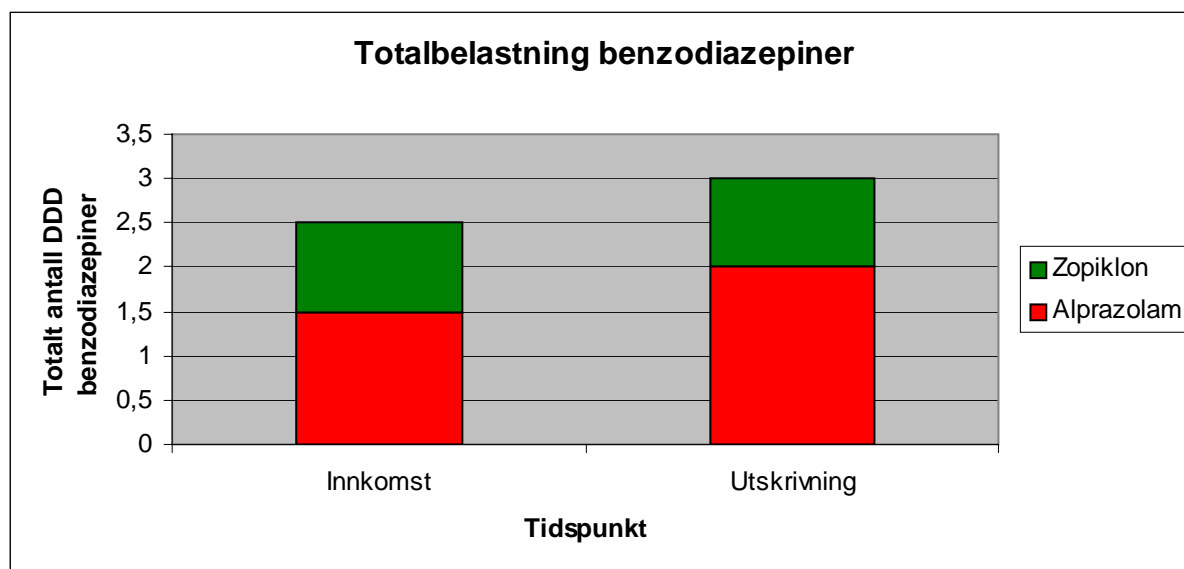
Figur 7. Gjennomsnittlig totalbelastning av benzodiazepiner hos pasientene ved innkomst og utskrivning. Tallene har fremkommet ved å multiplisere gjennomsnittlig antall benzodiazepiner pr. pasient med gjennomsnittlig dose. Totalbelastningen ble mer enn halvert i løpet av oppholdet ved avdelingen.

Gjennomsnittsdosen av tilnærmet alle benzodiazepinene ble redusert i løpet av oppholdet, og i tillegg brukte færre pasienter benzodiazepiner ved utskrivning sammenlignet med ved innkomst. Dette medførte at flesteparten av pasientene fikk redusert sin totalbelastning av benzodiazepiner i løpet av oppholdet ved avdelingen.

18.4.1 3 eksempler på totalbelastning hos enkeltpasienter

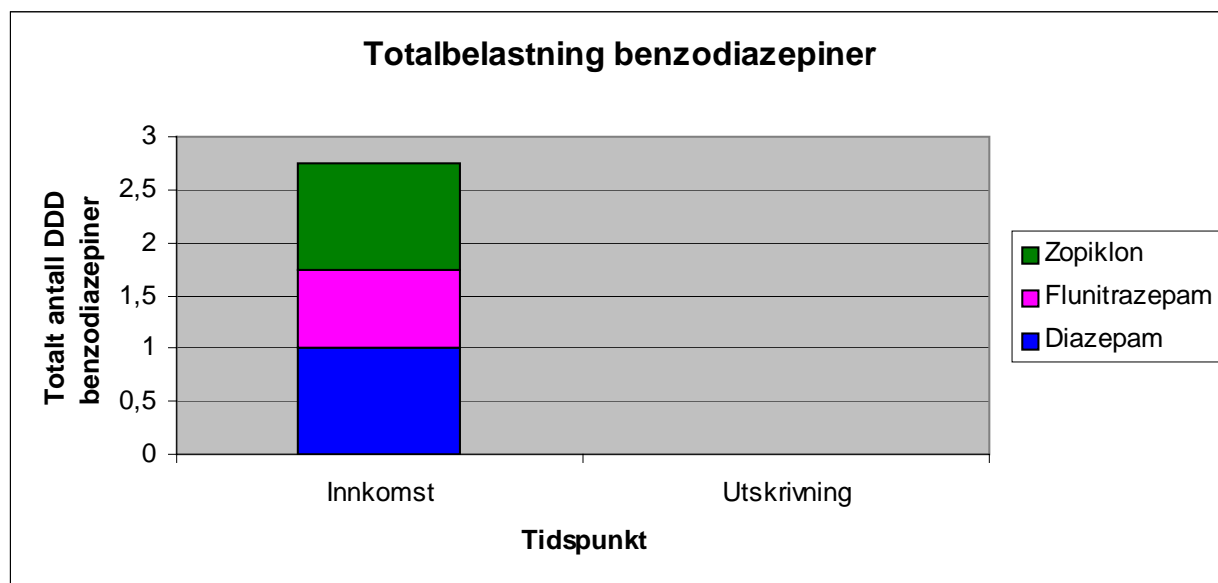


Figur 8. Totalbelastning av benzodiazepiner hos kvinne 72 år med hoveddiagnose depresjon og tilleggsdiagnose misbruk. Den totale belastningen ble redusert fra 3 til 1 DDD benzodiazepiner i løpet av oppholdet. Bruken av diazepam ble eliminert, mens doseringen av zopiklon og oksazepam ble halvert.



Figur 9. Totalbelastning av benzodiazepiner hos kvinne 79 år med diagnosen personlighetsforstyrrelse. Den totale belastningen økte fra 2,5 til 3 DDD benzodiazepiner. Dosen av zopiklon forble uendret i løpet av oppholdet, mens dosen av alprazolam økte.

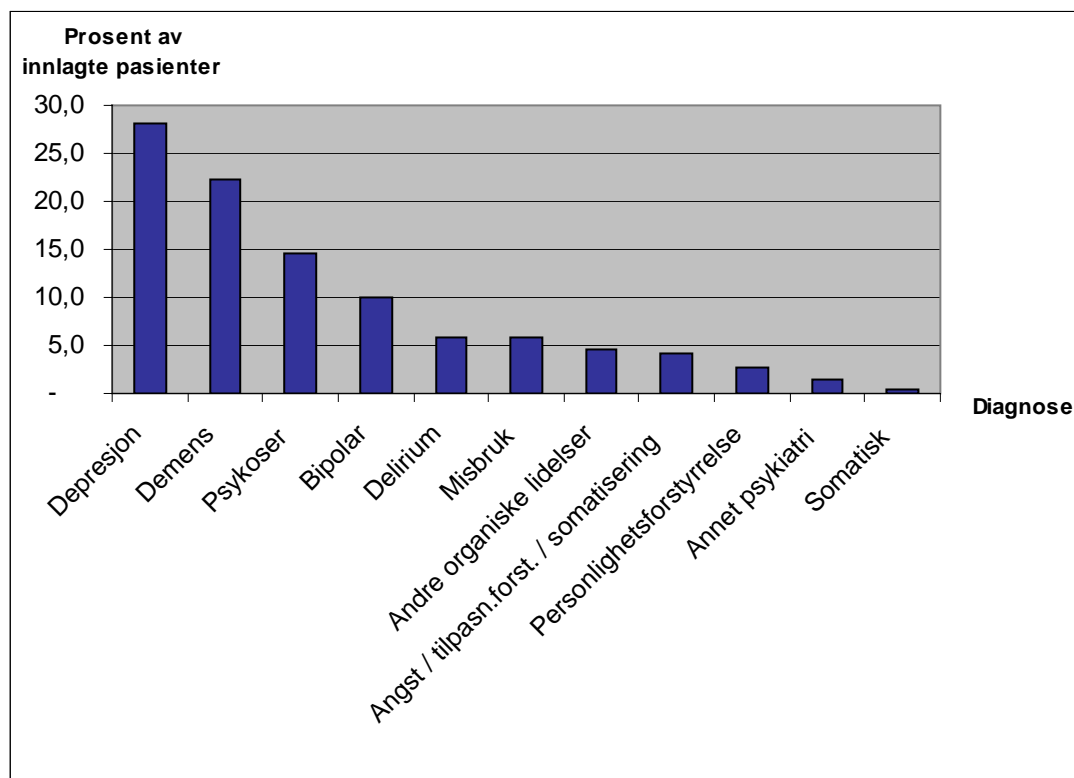
Figur 9 viser totalbelastningen til en pasient som skiller seg fra flertallet. Vedkommende hadde større forbruk av benzodiazepiner ved utskrivning enn ved innkomst. Pasienten som omhandles i figur 8 hadde derimot et forbruksmønster som bedre gjenspeiler virkeligheten hos flertallet av pasientene. Vedkommende brukte færre benzodiazepiner ved utskrivning sammenlignet med ved innkomst, samtidig som dosen av de gjenværende benzodiazepinene ble redusert i løpet av oppholdet.



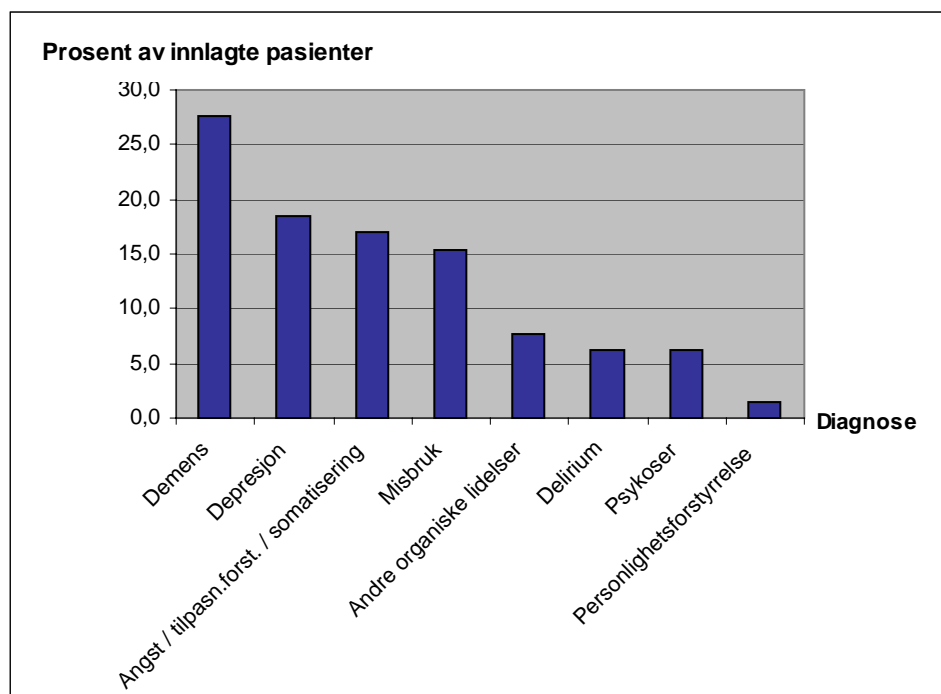
Figur 10. Totalbelastning av benzodiazepiner hos mann 67 år med diagnosen delirium. Vedkommende brukte 3 ulike benzodiazepiner ved innkomst, men ingen preparater ved utskrivning fra avdelingen.

Figur 10 viser en situasjon som oppsto hos i overkant av 30% av pasientene, nemlig at totalbelastningen av benzodiazepiner ble redusert til null i løpet av oppholdet. Disse pasientene brukte ulikt antall benzodiazepiner ved innkomst, men felles for dem var at ingen benyttet benzodiazepiner ved utskrivning.

18.5 Diagnoser

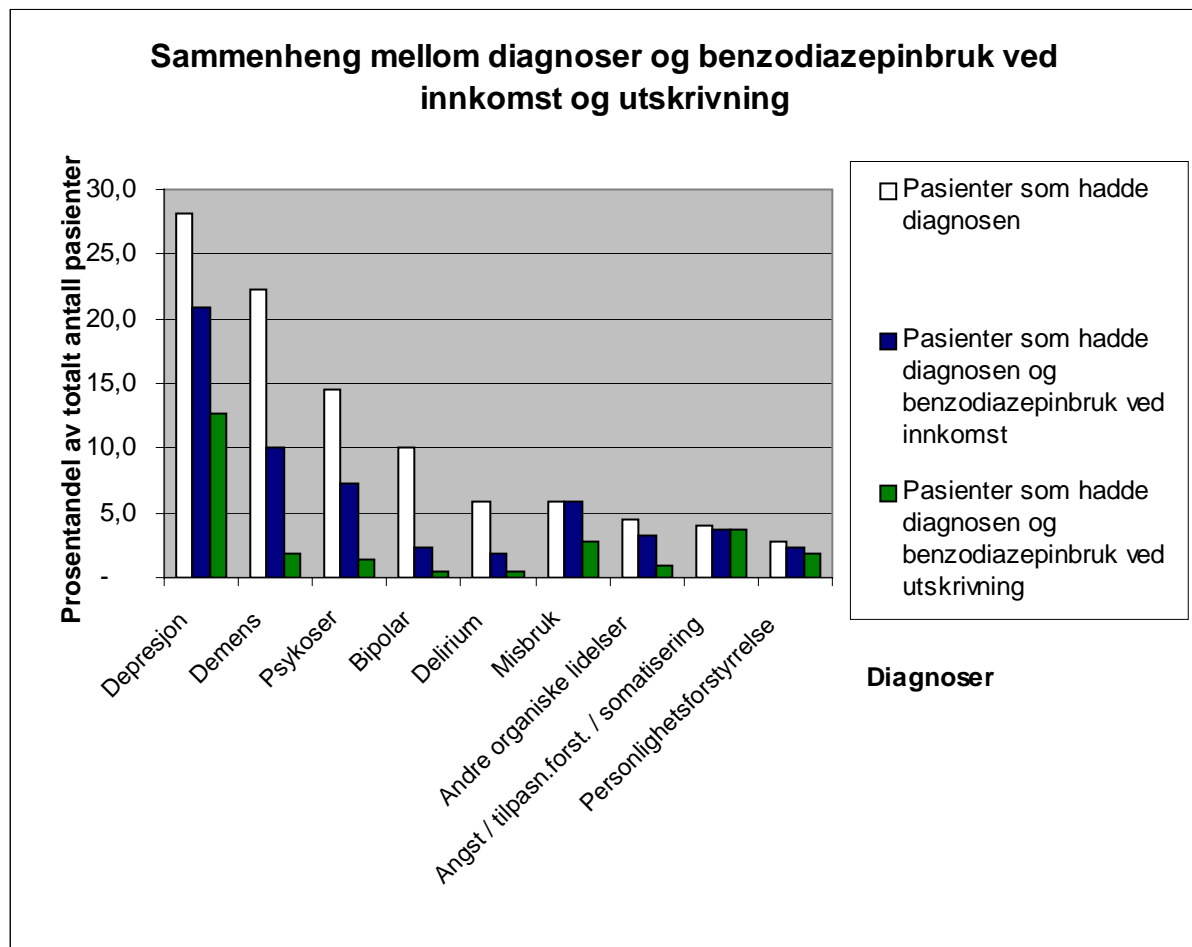


Figur 11. Hoveddiagnoser til pasienter innlagt ved alderspsykiatrisk avdeling, Søndre Borgen i 2005. Diagnosene er klassifisert i h.h.t. ICD-10.



Figur 12. Tilleggsdiagnoser til pasienter innlagt ved alderspsykiatrisk avdeling, Søndre Borgen i 2005. Diagnosene er klassifisert i h.h.t. ICD-10.

Figur 11 og 12 viser at demens og depresjon var de mest utbredte diagnosene, både innenfor hoveddiagnoser og tilleggdiagnoser. I tillegg fremkom at misbruk av medikamenter utgjorde en vesentlig større andel av tilleggdiagnosene enn av hoveddiagnosene. 6% av pasientene hadde misbruk som hoveddiagnose, mens 15% av pasientene med to diagnoser hadde misbruk som tilleggdiagnose. Benzodiazepiner utgjorde en stor del av misbruket.



Figur 13. Sammenheng mellom hoveddiagnoser og benzodiazepinbruk ved h.h.v. innkomst og utskrivning fra alderspsykiatrisk avdeling. Alle tall er oppgitt som prosentandel av totalt antall pasienter.

Som figur 13 viser, var benzodiazepinbruk utbredt i alle diagnosegruppene, både ved innkomst og utskrivning. Det var flest deprimerte pasienter som brukte denne typen preparater, men dette var også den diagnosen som flest pasienter hadde. Alle pasientene med hoveddiagnose misbruk, benyttet benzodiazepiner ved innkomst. Forbruket hos denne gruppen

ble halvert i løpet av oppholdet ved avdelingen. 90% av pasientene med diagnosen angst/tilpasningsforstyrrelse/somatisering brukte ett eller flere benzodiazepiner før de ble innlagt ved avdelingen. Ingen av disse pasientene sluttet å bruke denne typen preparater i løpet av perioden de var innlagt.

Pasienter med enten bipolar lidelse eller delirium brukte benzodiazepiner i minst grad før de ble innlagt ved avdelingen. De samme diagnosegruppene hadde også det laveste forbruket av benzodiazepiner ved utskrivning. Pasienter med diagnosene angst/tilpasningsforstyrrelse/somatisering eller personlighetsforstyrrelse hadde derimot det høyeste forbruket av benzodiazepiner ved utskrivning.

Den prosentvise reduksjonen i bruk av benzodiazepiner var størst blant pasienter med bipolar lidelse, demens eller psykoser. I alle tre tilfellene sluttet over 80% av pasientene å bruke benzodiazepiner i løpet av oppholdet.

19 Diskusjon

19.1 Hovedfunn

Denne studien har vist at nærmere 60% av pasientene som ble innlagt ved alderspsykiatrisk avdeling, Søndre Borgen i 2005, brukte ett eller flere benzodiazepiner. 55% av disse sluttet å bruke benzodiazepiner i løpet av oppholdet ved avdelingen. Hypnotikumet zopiklon var det mest brukte benzodiazepinet både ved innkomst og utskrivning. Antall zopiklonbrukere ble redusert med 30% i løpet av oppholdet ved avdelingen, noe som var den laveste prosentvise nedgangen blant alle benzodiazepinene.

Benzodiazepinbruk var utbredt i alle diagnosegrupper både ved innkomst og utskrivning fra avdelingen. Pasienter med diagnosene misbruk eller angst/tilpasningsforstyrrelse/somatisering brukte benzodiazepiner i størst grad ved innkomst. Ved utskrivning var personlighetsforstyrrelse og angst/tilpasningsforstyrrelse/somatisering de to diagnosegruppene som hadde flest benzodiazepinbrukere.

Pasienter med enten bipolar lidelse eller delirium brukte benzodiazepiner i minst grad både før de ble innlagt ved avdelingen og ved utskrivning.

Gjennomsnittsdosen av tilnærmet alle preparatene var lavere ved utskrivning fra avdelingen, sammenlignet med ved innkomst. Gjennomsnittlig totalbelastning av benzodiazepiner ble i tillegg mer enn halvert i løpet av oppholdet ved avdelingen.

19.2 Forbruk av benzodiazepiner før innleggelse

Bruk av benzodiazepiner mot angst og søvnproblemer er utbredt i befolkningen generelt. Tall fra Reseptregisteret viser at ca. 6% av Norges befolkning brukte angstdempende legemidler i kortere eller lengre perioder i 2005. Det tilsvarende tallet for sovemidler var ca. 8%.

Benzodiazepiner utgjør hoveddelen av disse preparatene, og summen på 14% gir dermed et overslag på andelen av den norske befolkning som brukte benzodiazepiner i 2005.

Forbruket av benzodiazepiner var imidlertid mest sannsynlig lavere enn 14%. Dette med begrunnelse i at også andre preparater enn benzodiazepiner benyttes som anxiolytika / hypnotika, slik at det blir feil å anse brukerne av disse som benzodiazepinbrukere. Et annet viktig moment er at enkelte personer muligens benyttet både anxiolytika og hypnotika, noe som har medført at en og samme person har blitt ansett som benzodiazepinbruker to ganger. Ved å si at ca. 14% av befolkningen brukte benzodiazepiner i kortere eller lengre perioder i 2005, er det ihvertfall ikke en overdrivelse.

60% av pasientene som ble innlagt ved alderspsykiatrisk avdeling, Søndre Borgen i 2005, brukte ett eller flere benzodiazepiner. Dette er i overkant av 45% flere enn i befolkningen generelt.

4% av pasientene som ble innlagt hadde angst som hoveddiagnose og dermed indikasjon for bruk av anxiolytiske benzodiazepiner. I tillegg hadde 5% av pasientene angst som tilleggsdiagnose, og dermed også indikasjon for bruk. Insomni er utbredt blant eldre, og prevalenstall for denne gruppen ligger nærmere 14% [25]. En tilsvarende andel av pasientene hadde derfor indikasjon for bruk av hypnotiske / sedative benzodiazepiner.

Summen av pasientandelene med indikasjon for bruk av benzodiazepiner er i underkant av 25%. Andelen benzodiazepinbrukere utgjorde imidlertid 60% av de innlagte pasientene, noe som vil si 35% flere enn antatt ut i fra indikasjon for bruk.

Konklusjonen på det ovenstående er at andelen benzodiazepinbrukere er fire ganger større blant alderspsykiatriske pasienter enn i befolkningen generelt. I tillegg er bruken blant disse pasientene mer utbredt enn det indikasjon skulle tilsi.

Ved å studere forbruk av benzodiazepiner hos alderspsykiatriske pasienter, er det ikke tilstrekkelig å kun vektlegge antall pasienter som brukte benzodiazepiner. Det er i tillegg viktig å vurdere doser og antall benzodiazepiner som hver pasient brukte. Totalbelastning av

benzodiazepiner hos den enkelte pasient er brukt som et mål på dette, og angir totalt antall DDD benzodiazepiner som hver pasient benyttet pr. døgn.

For 6 av 8 ulike benzodiazepiner fremkom at den gjennomsnittlige dosen ved innkomst var lavere enn 1 DDD. Dette indikerer at doseringen til den enkelte pasient i de fleste tilfeller var lavere enn DDD for det aktuelle legemidlet. De to resterende benzodiazepinene hadde gjennomsnittlig dose betydelig høyere enn 1 DDD. Dette er ikke et uttrykk for at doseringen av disse legemidlene generelt var høy, men istedet at få pasienter brukte disse legemidlene i høye doser.

Måleenheten DDD er definert som den antatte gjennomsnittlige døgndose brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne [6]. DDD-verdiene som dosene er beregnet ut i fra i denne studien, gjelder altså for voksne og ikke spesifikt for eldre. Som følge av bl.a. endret legemiddelomsetning i kroppen, er anbefalt dosering til eldre lavere enn til øvrige voksne i de fleste tilfeller. Dette innebærer at DDD-verdien hos eldre er lavere. At gjennomsnittlige doser ved innkomst var mindre enn 1 DDD i denne studien, trenger derfor ikke nødvendigvis å bety at de eldre brukte lave doser av legemidlene. De tilsynelatende lave dosene kan istedet være et resultat av at det er benyttet for høy DDD-verdi ved utregning av dosene, slik at f.eks. 0,5 DDD av et legemiddel tilsvarer normal døgndose til eldre personer.

Grunnen til at standard DDD-verdier for voksne ble benyttet i utregningen av dosene i denne studien, er at det i litteraturen eksisterer lite data på hva som er normal døgndose hos eldre. Variasjonen blant eldre er også betydelig, slik at dosene kan variere mye mellom ulike individer. Det ble derfor ansett som mest hensiktsmessig å benytte standard DDD-verdier i utregning av doser, og heller ta hensyn til at disse verdiene kan ha vært for høye ved senere vurderinger.

Hver pasient brukte i gjennomsnitt 0,7 benzodiazepiner før de ble innlagt ved avdelingen, og det høyeste antallet benzodiazepiner hos enkeltpasienter var 3 stk. Gjennomsnittlig antall preparater kun blant benzodiazepinbrukerne var 1,3 før innleggelse. At enkelte brukte så mye som 3 benzodiazepiner ved innkomst, bidro til at gjennomsnittet blant disse pasientene økte, slik at flesteparten av benzodiazepinbrukerne allikevel benyttet kun ett preparat ved innkomst.

Gjennomsnittlig totalbelastning av benzodiazepiner var 0,8 DDD før innleggelse ved avdelingen. Tallet gjenspeiler hvor mange benzodiazepiner hver pasient brukte i gjennomsnitt og i tillegg gjennomsnittsdosen av disse. Som beskrevet ovenfor, betyr ikke $DDD < 1$ nødvendigvis at forbruket av benzodiazepiner var lavt blant pasientene ved innkomst. Normal gjennomsnittlig døgndose hos eldre antas å være betydelig lavere enn 1 DDD, slik at pasientene i gjennomsnitt mest trolig brukte ett benzodiazepin med en dose tilsvarende eller høyere enn normal dose hos eldre.

Enkelte pasienter hadde totalbelastning av benzodiazepiner opp mot 3 DDD ved innkomst. Som beskrevet ovenfor, tilsvarer dette mest sannsynlig mer enn 3 normale døgndoseringer av benzodiazepiner hos en eldre person. Dosering til eldre er ofte oppgitt å være halvparten av normal dosering til voksne, og dette er bl.a. tilfellet for Apodorm® (nitrazepam) og Stilnoct® (zolpidem) [1]. Totalbelastning på 3 DDD hos en eldre person kan dermed i praksis bety at vedkommende har inntatt benzodiazepiner tilsvarende 6 DDD pr. døgn.

19.3 Endring av benzodiazepinbruk i løpet av oppholdet

Antall benzodiazepinbrukere ble redusert med 55% i løpet av oppholdet ved alderspsykiatrisk avdeling. Gjennomsnittsdosen av tilnærmet alle preparatene ble også redusert. I tillegg ble antall benzodiazepiner pr. pasient mer enn halvert i løpet av oppholdet, idet hver av pasientene benyttet gjennomsnittlig 0,7 benzodiazepiner ved innkomst, sammenlignet med 0,3 ved utskrivning.

Reduksjonen i gjennomsnittlig antall preparater pr. pasient gjenspeiler det forhold at over halvparten av pasientene sluttet å bruke benzodiazepiner i løpet av oppholdet. Tallet sier imidlertid lite om hvordan antall preparater endret seg i løpet av oppholdet blant de gjenværende benzodiazepinbrukerne. For å få svar på dette, må en studere gjennomsnittlig antall benzodiazepiner kun blant pasientene som benyttet disse preparatene. Ved å gjøre dette, fremkommer at hver benzodiazepinbruker i gjennomsnitt benyttet 1,3 benzodiazepiner før innleggelse. Det tilsvarende tallet ved utskrivning var 1,1, noe som indikerer en nedgang på 0,2 benzodiazepiner blant brukerne i løpet av oppholdet ved avdelingen.

Opphold ved alderspsykiatrisk avdeling har dermed ført til en reduksjon i antall benzodiazepinbrukere, samtidig som både dosering og antall benzodiazepiner ble redusert i løpet av oppholdet hos de pasientene som fremdeles brukte benzodiazepiner ved utskrivning.

Totalbelastning av benzodiazepiner brukes som et mål på den enkeltes forbruk av benzodiazepiner, både med hensyn til dosering og antall preparater. Den totale belastningen hos enkeltpasienter ble redusert fra 0,8 til 0,3 DDD i løpet av oppholdet ved avdelingen. Det vil si at totalmengden benzodiazepiner som hver pasient brukte, ble mer enn halvert i løpet av oppholdet.

19.3.1 Zopiklon

Hypnotikumet zopiklon var det mest brukte benzodiazepinet både ved innkomst og utskrivning. På tross av høyt forbruk ved utskrivning, ble antall zopiklonbrukere redusert med 30% i løpet av oppholdet. Ved sammenligning av gjennomsnittlig dosering av legemidlet ved innkomst og utskrivning, fremkommer en tydelig trend i endring av forbruksmønster i løpet av oppholdet.

Zopiklon finnes både i 5 mg og 7,5 mg tabletter, noe som utgjør h.h.v. 0,67 og 1,00 DDD. Gjennomsnittlig dosering av legemidlet før innkomst ved avdelingen var 0,91 DDD. Det tilsvarende tallet ved utskrivning var 0,78 DDD. Doseringen ved innkomst ligger nær 1 DDD, og indikerer at flesteparten av pasientene brukte 7,5 mg zopiklon på dette tidspunktet. Ved utskrivning var gjennomsnittlig dose redusert til 0,78 DDD. Tallet ligger nærmere 0,67 DDD og indikerer at mange av pasientene hadde redusert sin daglige zopiklondose fra 7,5 mg til 5 mg i løpet av oppholdet.

I flere epikriser sto det angitt at pasienten brukte zopiklon 5 mg x 1 ved utskrivning fra avdelingen, men at bruken skulle trappes ned til null i løpet av ukene etter utskrivelsen. Siden det i studien ble registrert benzodiazepinbruk ved tidspunkt for utskrivning, ble pasientene i disse tilfellene registrert som benzodiazepinbrukere. Det er derfor en mulighet for at benzodiazepinbruken ble redusert ytterligere blant pasientene etter utskrivning fra avdelingen.

I praksis anses dette imidlertid som lite sannsynlig, idet flesteparten av de aktuelle pasientene ble skrevet ut til hjemmet og ikke til noen institusjon. Dersom seponering av zopiklon ikke lykkes ved opphold på avdelingen, er det lite som tilsier at dette skulle lykkes i større grad utenfor Søndre Borgen, uten veiledning og oppfølging fra kyndig personale. Det antas derfor at benzodiazepinbruken som ble registrert ved utskrivning var status for pasientene også i perioden etter oppholdet.

19.4 Konsekvens av redusert benzodiazepinbruk hos alderspsykiatriske pasienter

Studien har altså vist at det var høyt forbruk av benzodiazepiner blant alderspsykiatriske pasienter før innleggelse ved alderspsykiatrisk avdeling, og videre at opphold ved avdelingen bidro til at forbruket ble redusert. Med begrepet redusert forbruk menes at færre pasienter benyttet benzodiazepiner ved utskrivning sammenlignet med ved innkomst, samtidig som pasientene som fortsatt benyttet benzodiazepiner ved utskrivning i gjennomsnitt brukte færre preparater med lavere dosering enn ved innkomst.

Siden kroniske sykdommer og fysiologiske aldersforandringer påvirker både farmakodynamiske og farmakokinetiske forhold hos eldre, vil dette i de fleste tilfeller medføre forsterket respons på medikamentell behandling og økt fare for bivirkninger. De fleste medikamentelle bivirkninger hos eldre skyldes legemidlers kjente effekter og oppstår som følge av svekkede homøostatiske mekanismer og økt følsomhet [21].

Eldre er mer mottakelige for CNS-depresjon enn yngre, og inntak av benzodiazepiner med lang halveringstid kan føre til betydelig sedasjon. Symptomer kan være døsighet, forvirring, kognitiv svekkelse og nedsatt evne til å koordinere bevegelser. Hukommelsestap og døsighet dagen derpå er også et vanlig fenomen.

Pasienter innlagt ved alderspsykiatrisk avdeling har naturlig nok endret psykisk tilstand sammenlignet med øvrige eldre. 1 av 3 innlagte pasienter hadde demens som hoved- eller tilleggsdiagnose. Disse lider av en organisk hjernesykdom som gjør at de har svekket kognitiv

funksjon, dvs. nedsatt intellektuell evne og dermed redusert forståelse, resonnement og tankevirksomhet. Svikt i motoriske funksjoner og sløvsinn er også utbredt blant disse pasientene. Bivirkninger av benzodiazepiner vil forverre disse symptomene, siden de arter seg delvis på samme måte. Dette innebærer at den kognitive funksjonen vil bli ytterligere svekket og det samme vil evnen til å koordinere bevegelser. Døsighet, forvirring og hukommelsestap vil også forsterkes ved bruk av benzodiazepiner hos disse pasientene.

1 av 12 pasienter som ble innlagt hadde delirium som hoved- eller tilleggsdiagnose. Disse pasientene lider av akutt forvirring, ofte med hallusinasjoner og vrangforestillinger. Benzodiazepinbruk hos disse pasientene vil kunne føre til at forvirringen forsterkes ytterligere.

43% av pasientene med demens brukte benzodiazepiner før de ble innlagt ved avdelingen. Det tilsvarende tallet for pasienter med delirium var 35%. Tatt i betraktning de uheldige effektene benzodiazepiner har på disse sykdommene, burde andelen benzodiazepinbrukere i disse diagnosegruppene vært redusert. Andre preparater enn benzodiazepiner, som f.eks. Vallergran® (alimemazintartrat) og Truxal® (klorprotiksenhydroklorid) i små doser, kan benyttes mot h.h.v. søvnproblemer og angst / søvnproblemer hos disse pasientene.

Prosentandelen av demens-pasientene som benyttet benzodiazepiner ble redusert fra 43% til 9% i løpet av oppholdet ved avdelingen. Andelen pasienter med delirium og benzodiazepinbruk ble redusert fra 35% til 6%. De prosentvise nedgangene viser altså at det er mulig å redusere bruken av benzodiazepiner blant pasienter med demens og delirium.

Bruk av benzodiazepiner var utbredt blant pasientene som led av misbruk. Alle pasientene som hadde misbruk som hoveddiagnose brukte benzodiazepiner og 60% av pasientene med misbruk som tilleggsdiagnose benyttet benzodiazepiner. Hos enkelte pasienter var benzodiazepinene hovedårsaken til misbruket, mens det i andre tilfeller var f.eks. opioider eller alkohol som var den viktigste årsaken.

Benzodiazepiner kan som kjent føre til betydelig sedasjon og dermed benyttes som rusmiddel. Kombinasjon med andre CNS-dempende substanser som opioider, andre sovemedisiner og alkohol gir økt sedativ effekt. I tillegg utvikles det avhengighet i løpet av få uker, noe som

igjen vil føre til abstinenser ved seponering. Problemet er antatt å forekomme hos over 40% av de som slutter å ta benzodiazepiner etter å ha brukt det i en periode [12]. Som for alle andre preparater som blir misbrukt, vil hovedmålet i løpet av behandlingsperioden ved avdelingen være å fullstendig eliminere bruken. Andre og mindre avhengighetsskapende preparater bør istedet benyttes som anxiolytika / hypnotika dersom det finnes indikasjon for bruk.

Halvparten av pasientene som hadde misbruk som enten hoved- eller tilleggsdiagnose, benyttet benzodiazepiner ved utskrivning fra avdelingen. De tilsvarende tallene for andelen benzodiazepinbrukere ved innkomst var h.h.v. 100% og 60%. Studien har dermed vist at det er mulig å redusere forbruket av benzodiazepiner blant misbrukere, men at det er vanskelig å fullstendig eliminere bruken.

Benzodiazepinbruk og tilhørende bivirkninger er særdeles uheldig blant pasienter med enkelte diagnoser, som omtalt ovenfor. Siden eldre generelt er mer utsatt for bivirkninger i form av CNS-depresjon enn yngre, er det grunnlag for å hevde at bruken av benzodiazepiner i størst mulig grad bør begrenses hos denne gruppen, uansett diagnose. Det faktum at eldre også er mer utsatt for legemiddelinteraksjoner som følge av polyfarmasi, understøtter påstanden. De fleste alderspsykiatriske pasienter benytter flere legemidler mot sine psykiske lidelser, i tillegg til preparater som mange eldre benytter mot somatiske lidelser. Dette gjør at alderspsykiatriske pasienter blir enda mer disponerte for interaksjoner enn øvrige eldre.

Interaksjoner kan være av farmakokinetisk natur som følge av induksjon eller hemming av CYP-enzymmer, eller de kan skyldes at preparater virker på samme måte som benzodiazepiner slik at resultatet blir økt effekt, såkalt farmakodynamisk interaksjon. Resultatet av farmakokinetiske interaksjoner er endret serumkonsentrasjon av benzodiazepiner, slik at de gir større eller mindre effekt enn forventet. Høyere serumkonsentrasjon vil føre til økt effekt og dermed også større sannsynlighet for bivirkninger. Farmakodynamiske interaksjoner fører som beskrevet til økt effekt, og dermed også økt fare for bivirkninger.

Et annet viktig moment som taler mot benzodiazepinbruk hos såvel unge som gamle er faren for avhengighet. Dette kan oppstå etter kun få ukers bruk mot angst / søvnproblemer. Dersom preparatene hadde vært effektive ved langtidsbehandling, ville avhengigheten vært av

underordnet betydning for de fleste. Dette er imidlertid ikke tilfellet. Det utvikles toleranse både til den søvnfremmende- og angstdempende effekten, noe som innebærer at doseringen stadig må økes for at pasienten skal oppnå samme effekt som tidligere.

Benzodiazepiner vil på tross av doseøkning, ikke lenger være effektive i behandlingen av angst etter 1-4 måneders regelmessig bruk [12]. Resultatet av fortsatt bruk blir at angsten fremdeles er tilstede, samtidig som pasienten kan oppleve ubehagelige bivirkninger, idet klinisk erfaring tilsier at det i liten grad utvikles toleranse ovenfor disse effektene.

Det utvikles raskere toleranse til den søvnfremmende effekten enn den angstdempende effekten. Doseøkning vil opprettholde effekten en stund, men etter dette vil legemidlene ikke ha noen dokumentert effekt mot søvnvansker. Konsekvensen blir også her at preparatet ikke har noen effekt, men at faren for bivirkninger fortsatt er tilstede. Seponering vanskeliggjøres ved at såkalt *rebound insomnia* kan oppstå når pasienten slutter å bruke medikamentet. Dette innebærer at søvnen blir dårligere i en periode enn den var før behandlingen med benzodiazepin startet. Problemet vil imidlertid opphøre etter noen uker, slik at pasientens opprinnelige søvnmonster gjenopprettes.

På tross av potensielle problemer ved seponering av hypnotika, har studien vist at det er mulig å redusere forbruket. Antall brukere av hypnotikumet zopiklon ble redusert med 30% i løpet av oppholdet ved avdelingen.

Avhengighet og toleranse med påfølgende manglende effekt samt fortsatt tilstedeværelse av bivirkninger, er momenter som gjør at langtidsbruk av benzodiazepiner mot angst / søvnproblemer bør begrenses i størst mulig grad.

På den annen side er det viktig å være klar over at benzodiazepiner også kan være gunstige i behandling av angst og søvnproblemer, men da i kortere perioder. Benzodiazepiner har bl.a. potent angstdempende effekt ved lave doser som gir minimal sedasjon. I tillegg er benzodiazepiner nyttige ved akutte tilfeller av angst siden de gir rask effekt, oftest innen en time etter den første effektive dosen [12]. Ved å benytte benzodiazepiner kun i kortere perioder av gangen, ofte ikke mer enn 2 uker sammenhengende, vil en få effekt samtidig som problemet med avhengighet og toleranse ikke oppstår. Dette gjelder både ved angst og

søvnproblemer. Ved at toleranse ikke utvikles i løpet av så kort tid, kan samme dosering benyttes senere og allikevel gi samme effekt som tidligere.

19.4.1 Fysiologiske aldersforandringer

Siden muskelmassen har en tendens til å avta hos eldre, mens fettmassen øker, vil fettløselige legemidler som benzodiazepiner i større grad binde seg til perifert vev. Konsekvensen blir at legemidler elimineres saktere fra kroppen, noe som gjør at langvarig bruk kan medføre akkumulering av legemiddel i kroppen og dermed økt fare for bivirkninger. Dette må hensyntas ved dosering av benzodiazepiner hos eldre, enten i form av lavere doser eller sjeldnere dosering siden legemidlene får en depotlignende effekt.

Kroppsmassen reduseres hos de fleste fra 70 til 75-års alderen, og ved kronisk sykdom og underernæring kan vekttapet bli betydelig. Høye doser benzodiazepiner til en pasient med liten kroppsmasse vil kunne føre til økt effekt med stor sannsynlighet for bivirkninger. Dosering til eldre bør derfor justeres ut fra kroppsvekt [21].

Endring i fordeling mellom ulike kroppsmasser og reduksjon i total kroppsmasse ved økende alder varierer betydelig mellom individer. Det er derfor større variasjon blant eldre enn yngre når det gjelder distribusjon av legemidler i kroppen. Konsekvensen blir at dosering av benzodiazepiner hos eldre i størst mulig grad må individualiseres, slik at en unngår overdosering med påfølgende økt fare for bivirkninger eller evt. terapivikt som følge av for lav dose.

I tillegg til endring av kroppsmasser, vil økende alder redusere hastigheten til oksidative reaksjoner i kroppen. Siden benzodiazepiner metaboliseres ved oksidering, vil redusert hastighet føre til at legemidlene skilles saktere ut fra kroppen, noe som igjen kan føre til opphoping av legemiddel i kroppen. Resultatet kan bli kraftigere og mer langvarig effekt, noe som kan gi opphav til bivirkninger i form av bl.a. døsigheit og forvirring hos eldre personer.

De fysiologiske aldersforandringene angitt ovenfor, indikerer at doseringen av benzodiazepiner hos eldre bør være betydelig lavere enn hos yngre. I tillegg bør doseringen individuelt tilpasses, siden variasjonen blant eldre er betydelig.

Blant pasientene i studien var gjennomsnittlig dosering av benzodiazepiner ved innkomst 1,1 DDD. Det tilsvarende tallet ved utskrivning var 1,0 DDD, noe som indikerer at dosene ble redusert i løpet av oppholdet. Som beskrevet tidligere, er måleenheten DDD definert som den antatte gjennomsnittlige døgndose brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne. At gjennomsnittlig benzodiazepindosering ved utskrivning var 1,0 DDD innebærer dermed at de eldre brukte benzodiazepiner med tilsvarende dosering som voksne. Tatt i betraktning deres fysiologiske aldersforandringer med økt fare for bivirkninger, burde døgndosene vært redusert i forhold til normal døgndose hos voksne.

Dosene ved innkomst varierte fra 0,5 til 2,3 DDD, mens dosene ved utskrivning varierte fra 0,3 til 2,0 DDD. I begge tilfellene brukte enkelte pasienter svært høye doser, noe som medførte at de gjennomsnittlige dosene ble betydelig høyere enn dosene som flesteparten av pasientene benyttet. De fleste pasientene brukte derfor doser som var lavere enn 1 DDD i begge tilfellene, mens noen få pasienter benyttet doser som var betydelig høyere enn dette. Gjennomsnittlig dosering på 1,0 DDD ved utskrivning betyr dermed i praksis at døgndosene hos enkelte pasienter burde vært redusert betraktelig, mens flesteparten av pasientene hadde dosering betydelig lavere enn 1,0 DDD slik at dosereduksjon ikke var nødvendig i like stor grad.

19.5 Grunnlag for fremtidige studier

I denne studien har benzodiazepinbruken blant pasientene blitt studert retrospektivt. Det har ikke blitt vurdert i hvilken grad behandlingen har gitt effekt, og systematisk registrering av bivirkninger er heller ikke foretatt. I hvilken grad pasientenes psykiske- og fysiske tilstand har endret seg som følge av redusert benzodiazepinbruk, er heller ikke kartlagt.

Studien har vist at pasientenes benzodiazepinbruk ble redusert i løpet av oppholdet ved avdelingen, men hvordan dette faktisk har påvirket pasientene, er altså ikke studert. Basert på informasjon i tilgjengelig litteratur, tyder det på at reduksjon i bruk har vært gunstig for pasientene. For å bekrefte eller evt. avkrefte denne påstanden, må det imidlertid utføres prospektive studier hvor en studerer pasientenes psykiske- og fysiske tilstand ved ulike tidspunkt samt registrerer bivirkninger systematisk. På denne måten vil det fremkomme om reduksjon av benzodiazepiner er hensiktsmessig eller ikke for pasientene.

En slik prospektiv studie er allerede igangsatt ved alderspsykiatrisk avdeling, Søndre Borgen, delvis basert på resultatene som er fremkommet i denne hovedfagsoppgaven.

20 Konklusjon

Hensikten med studien har vært å kartlegge forbruk av benzodiazepiner hos alderspsykiatriske pasienter samt å finne ut om det er mulig å redusere bruken av disse preparatene i løpet av opphold ved alderspsykiatrisk avdeling.

Studien har vist at forbruket av benzodiazepiner blant alderspsykiatriske pasienter er høyt sammenlignet med befolkningen generelt. I tillegg er bruken mer utbredt enn det indikasjon skulle tilsi. Videre fremkommer at det er mulig å redusere bruken av benzodiazepiner i løpet av opphold ved alderspsykiatrisk avdeling. Færre pasienter benyttet preparatene ved utskrivning, samtidig som doser og antall benzodiazepiner ble redusert hos de gjenværende benzodiazepinbrukerne.

Målsetningen ved Diakonhjemmet sykehus, alderspsykiatrisk avdeling, Søndre Borgen er at bruken av benzodiazepiner blant pasientene i størst mulig grad skal begrenses. Ved at bruken av benzodiazepiner ble betydelig redusert i løpet av oppholdet, anses denne målsetningen å være delvis oppnådd.

Enkelte trender i forbruksmønster er imidlertid ikke helt i samsvar med målsetningen. Ut i fra avdelingens synspunkt, hadde det ideelle vært at ingen pasienter med utsatte diagnoser som delirium, demens og misbruk, benyttet benzodiazepiner. I tillegg hadde det vært ønskelig at færre pasienter benyttet hypnotikumet zopiklon, idet preparatet ikke har dokumentert langvarig effekt mot søvnvansker.

Konklusjonen blir dermed at avdelingens retningslinjer langt på vei er etterfulgt, men at det fortsatt finnes potensiale til ytterligere å redusere benzodiazepinbruken blant pasientene. På den annen side er det viktig å være klar over at riktig bruk av benzodiazepiner kan være nyttig hos enkelte pasienter. Det bør her vektlegges individuelt tilpasset dosering som følge av varierende fysiologiske aldersforandringer samt at evt. mulige interaksjoner må hensyntas. I tillegg er det viktig at behandlingen kun er intermitterende, slik at langtidsbruk med fare for utvikling av toleranse og avhengighet unngås.

21 Referanseliste

1. Felleskatalogen. [31.08.2006]; URL-adr.: www.felleskatalogen.no.
2. Wikipedia. [22.09.2006]; URL-adr.: <http://en.wikipedia.org/wiki/Benzodiazepine>.
3. Ashton, C.H., *History of Benzodiazepines: What the Textbooks May Not Tell You*. 2005.
4. *Legemiddelforbruket i Norge 1996-2000*. 2000: Sosial- og Helsedepartementet.
5. Haga, C., *Forgiftninger med benzodiazepinliknende legemidler*. Tidsskrift for Den norske lægeforening nr. 4, 2003. **123**: p. 473-474.
6. Legemiddelforbruk. [31.08.2006]; URL-adr.: www.legemiddelforbruk.no.
7. Rytter, E. og Håberg, M., *Forbruk av psykofarmaka ved psykiatriske sykehus i Norge 1991 - 2000*. Tidsskrift for Den norske lægeforening, 2003. **123**: p. 768-771.
8. *Vanedannende legemidler - forskrivning og forsvarlighet*. 2001, Statens helsetilsyn.
9. Bramness, J.G., Skurtveit, S., Furu, K., Engeland, A., Sakshaug, S., og Rønning, M., *Endringer i salg og bruk av flunitrazepam etter 1999*. Tidsskrift for Den norske lægeforening nr. 5, 2006. **126**: p. 589-590.
10. Bemona. [31.08.2006]; URL-adr.: <http://www.bemona.no/default.asp?side=Artikkler/Stoffer/Benzodiazepiner/Benzodiazepiner.asp>.
11. Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., og Moore, P.K., *Pharmacology*. 2003: Churchill Livingstone.
12. Walker, R. og Edwards, C., *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2003: Churchill Livingstone.
13. Sand, O., Sjaastad, Ø.V., og Haug, E., *Menneskets fysiologi*. 1.utgave 2002: Gyldendal akademisk.
14. Reimers, A., *P-piller kan påvirke metabolismen av andre legemidler*. Tidsskrift for Den norske lægeforening nr. 13-14, 2004. **124**: p. 1785-7.
15. Spigset, O. og Slørdal, L., *Grunnleggende farmakokinetikk - eliminasjon*. Tidsskrift for Den norske lægeforening nr. 9, 2005. **125**: p. 1181-2.
16. Rudberg, I., Solberg, D.K., og Refsum, H., *CYP-genotyping ved psykofarmakologisk behandling*. Tidsskrift for Den norske lægeforening nr. 21, 2005. **125**: p. 2953-5.
17. Pharkin. [02.10.2006]; URL-adr.: http://www.cyp450.no/tabeller_alle.pdf.
18. Folkehelseinstituttet. [31.08.2006]; URL-adr.: http://www.fhi.no/eway/default0.asp?pid=223&oid=0&e=0&trg=Area_4504&MainArea_4320=4498:0:15,2906:1:0:0:4320:4349::0:0:0&ContentArea_4498=4504:0:15,2908:1:0:0:4320:4498::0:0:0&Area_4504=4336:49972::1:4751:1:4320:4498;4504::10:0:0.
19. NorskLegemiddelhåndbok. [09.10.2006]; URL-adr.: <http://www.legemiddelhandboka.no/xml/>.
20. Legemiddelverket. [20.09.2006]; URL-adr.: www.legemiddelverket.no.
21. Wyller, T.B. og Laake, K., *Dosering av legemidler til gamle*. Tidsskrift for Den norske lægeforening nr. 19 2001. **121**: p. 2298-9.
22. Slørdal, L. og Spigset, O., *Grunnleggende farmakokinetikk - distribusjon*. Tidsskrift for Den norske lægeforening nr. 8, 2005. **125**: p. 1007-8.
23. Legemiddelsiden. [11.10.2006]; URL-adr.: www.legemiddelsiden.no.
24. WHO. [11.10.2006]; URL-adr.: <http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/index.php?query=N05BA06>.

25. Sivertsen, B., Omvik, S., Pallesen, S., Nordhus, I.H., og Bjorvatn, B., *Søvnlidelser hos eldre som bruker sovemiddel hver kveld*. Tidsskrift for Den norske lægeforening nr. 20, 2004. **124**: p. 2600-2602.